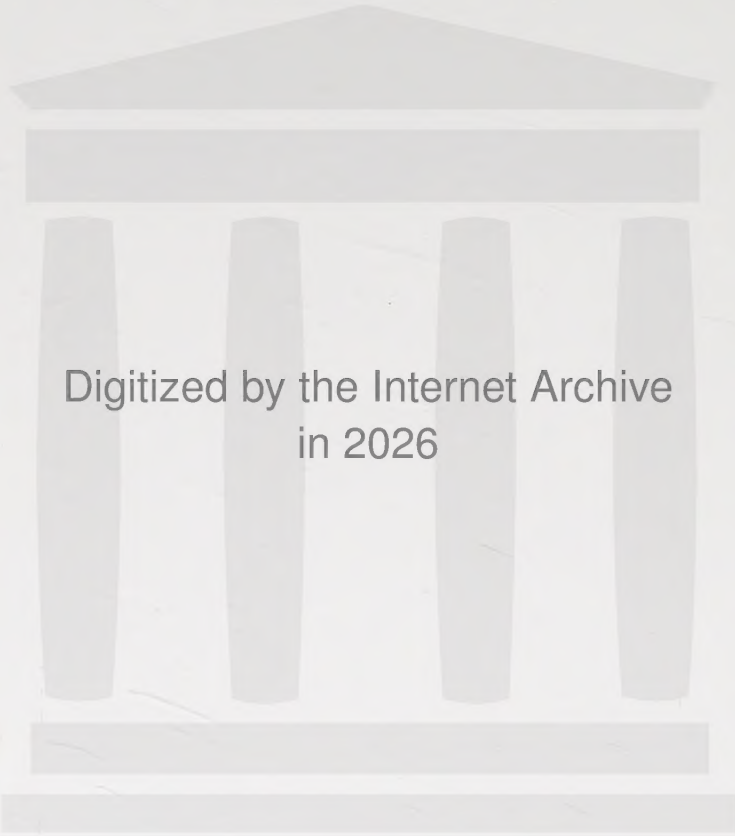


**QUANTITATIVE HISTOCHEMISCH-
MYOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN
ZUM VERHALTEN DER BEIDEN MUSKEL-
FASERTYPEN IM NORMALEN MENSCHLICHEN
SKELETTMUSKEL SOWIE BEI
NEUROGENEN ATROPHIEN**

Matthias Pickart

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551921_0083

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. E. Buchborn

QUANTITATIVE HISTOCHEMISCH-MYOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN
ZUM VERHALTEN DER BEIDEN MUSKELFASERTYPEN IM NORMALEN
MENSCHLICHEN SKELETMUSKEL SOWIE BEI NEUROGENEN ATROPHIEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Höheren Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Matthias Pickart

aus

München

München 1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.Doz. Dr. med. H. Holzgreve

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12. März 1974



Meiner Frau

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Problemstellung	4
Material und Methodik	4
Ergebnisse	6
1. Normalfälle	6
2. Nukleäre bzw. radikuläre Muskelatrophien	10
3. Peripher bedingte neurogene Muskelatrophien	21
Diskussion	31
Zusammenfassung	38
Tabellen	40
Abbildungen	46
Abkürzungsverzeichnis	53
Literaturverzeichnis	54

Einleitung

Schon seit langer Zeit ist bekannt, daß bei verschiedenen Tierarten große Unterschiede in der Tönung der Skelettmuskulatur vorzufinden sind, sowie, daß diese Differenz in der Färbung nicht allein auf unterschiedliche Durchblutung zurückzuführen ist (KÜHNE 1865). Diese Beobachtung führte zur Unterscheidung zwischen roten und weißen Muskeln. Um die Jahrhundertwende erkannte man, daß sich die Muskeln aus unterschiedlichen Muskelfasern, nämlich roten und weißen, bzw. dunklen und hellen zusammensetzen (BELL 1911, BULLARD 1912-13). Die roten Fasern wurden meist als die kleineren sarkoplasmareicheren beschrieben. Bei weiteren Untersuchungen stellte sich heraus, daß die meisten Muskeln der Säugetiere und des Menschen gemischt sowohl rote als auch weiße Muskelfasern enthalten (NEEDHAM 1926), so daß die bisherige Bezeichnung "roter" oder "weißer" Muskel nur durch ein Überwiegen der jeweiligen Muskelfasern bedingt sein konnte.

Lange Zeit gab es jedoch nur wenige Techniken, mit denen man histologisch eine Unterscheidung der Muskelfasern erreichen konnte (DENNY-BROWN 1929, KRÜGER und GÜNTHER 1956a, 1956b). Durch den Einsatz histochemischer Methoden, bei denen der unterschiedliche Gehalt "roter und weißer" Muskelfasern an verschiedenen Enzymen eine gute Unterscheidung der Fasertypen ermöglichte, konnten genauere Untersuchungen durchgeführt werden. 1955 entwickelten PADYKULA und HERMAN eine Methode zur Darstellung der myofibrillären Adenosintriphosphatase (ATPase) bei der man klar zwischen zwei Fasertypen unterscheiden konnte, welche als Typ I- und Typ II-Fasern bezeichnet wurden.

1960 machten erstmals DUBOWITZ und PEARSE anhand verschiedener enzymhistochemischer Methoden die Beobachtung, daß sich die beiden Fasertypen im Gehalt verschiedener Enzyme reziprok verhalten. Die Typ I-Fasern sind nach dieser Untersuchung reicher an oxydativen Enzymen (z.B. Succinatdehydrogenase, NADH-diaphorase), während die Typ II-Fasern stets einen höheren Gehalt an

plasmatischen Enzymen aufweisen. Sowohl bei der Darstellung der oxydativen Enzyme, als auch bei der Phosphorylase-Reaktion ist neben den Fasern mit der Charakteristik der Typ I- bzw. Typ II-Fasern jeweils eine dritte Fasergruppe vorhanden, welche im Ausfall der Reaktionsintensivität eine Zwischenstellung einnimmt. Sie wird als Intermediärtyp bezeichnet.

1970 konnten BROOKE und KAISER durch eine Modifikation der bisher angewandten ATPase-Reaktion mittels Vorinkubation bei verschiedenen pH-Werten das Vorhandensein von 3 Untergruppen der Typ II-Fasern nachweisen. Im Rahmen dieser Untersuchungen gelang es ihnen, die bis dahin schwer zu klassifizierenden Intermediärfasern ausnahmslos Untergruppen der Typ II-Fasern zuzuordnen. Dabei waren die Intermediärfasern, welche bei der Darstellung der oxydativen Enzyme auftreten, dem Typ II A zuzuordnen, während die in der Phosphorylase-Reaktion zu beobachtenden Intermediärfasern dem Typ II B entsprechen. Für die Differenzierung der Fasertypen erwies sich im weiteren die sog. Standard ATPase-Reaktion in der ursprünglichen von PADYKULA und HERMAN entwickelten Form als die geeignetste, um die beiden Hauptfasertypen I und II zu unterscheiden. Sie ermöglicht weiterhin bei pathologischen Prozessen, wie ENGEL et.al. 1966 und KARPATI und ENGEL 1968 zeigten, bis in fortgeschrittene Stadien hinein die Unterscheidung der Fasertypen. Aufgrund der histochemischen Unterscheidungsmöglichkeiten der Muskelfasertypen gingen verschiedene Arbeitsgruppen daran, deren Verhalten bei verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen zu untersuchen. Tierexperimentell konnten selektive Atrophien der beiden Fasertypen auf unterschiedliche Schädigungen festgestellt werden. So fand ENGEL 1966 nach Tenotomie des M. gastrocnemius eine isolierte Typ I-Faser-Atrophie, nach Denervierung eine alleinige Typ II-Faser-Atrophie.

Andererseits ließ sich nachweisen, daß die motorische Einheit jeweils nur Fasern eines Typs enthält, d.h., daß z.B. eine motorische Typ I-Einheit von einem Typ I-Motoneuron versorgt

wird (ECCLES et.al. 1958, McPHEDRAN et.al. 1965, WUERKER et.al. 1965, EDSTRÖM und KUGELBERG 1968, ENGEL 1970).

Bei neuromuskulären Erkrankungen des Menschen kommt es nach bisher vorliegenden Untersuchungen, von ganz seltenen Ausnahmen abgesehen (z.B. Type I - fiber Hypotrophy with central nuclei, ENGEL 1968), meist nicht zu einer selektiven Schädigung eines Muskelfasertyps (ENGEL 1966, DUBOWITZ 1968, BROOKE und ENGEL 1969, BUNDSCHU et.al. 1971). Dagegen deuten sich jedoch quantitative Unterschiede in der Schädigung der Muskelfasertypen sowie ihrer versorgenden Neurone an. In den letzten Jahren ging man daran, statt einer rein beschreibenden, qualitativen Auswertung der Präparate eine quantitative Myometrie zu betreiben (BROOKE und ENGEL, SUCHENWIRTH, BUNDSCHU, RENIERS, ERBSLÖH). Zum Teil mißt man die Faserdurchmesser (BROOKE und ENGEL) zum Teil werden planimetrisch die Faserflächen bestimmt (BUNDSCHU, SUCHENWIRTH, ERBSLÖH, RENIERS).

Die Ermittlung der Faserflächen dürfte zu bevorzugen sein, da viele Muskelfasern in ihrer Konfiguration von der Kreisform erheblich abweichen und so zwangsläufig Ungenauigkeiten auftreten, wenn lediglich ein oder mehrere Faserdurchmesser gemessen werden.

P r o b l e m s t e l l u n g

Experimente mit verschiedenen Tierspezies, z. B. Katze (ENGEL 1966), Meerschweinchen (KARPATI und ENGEL 1968), Maus (BAJUSZ.E. 1964), bei Nervdurchtrennung ergaben, daß eine periphere Nervenschädigung eine selektive Typ II-Faser-Atrophie verursacht. Dieses Verhalten ließ sich bei neurogenen Atrophien des Menschen nicht bestätigen. Hier zeigte sich stets ein Befall beider Fasertypen. Einige Untersuchungen weisen jedoch bereits (BUNDSCHU 1971, HEENE 1970) darauf hin, daß zumindest in einem Teil der Fälle eine vorwiegende Atrophie des Fasertyps II eintritt.

Die bisher publizierten quantitativen enzymhistochemischen Ergebnisselassen jedoch noch keine hinlängliche Korrelation der erhobenen Befunde zu bestimmten ätiologisch differenten Formen, sowie zu verschiedenen Krankheitsstadien erkennen.

Wir wollen im Folgenden versuchen, ergänzende Ergebnisse an ausgewählten klinisch + ätiologisch klar definierten Krankheitsbildern vorzulegen, wobei wir unser Augenmerk besonders auf folgende Fragen richten:

1. Bestehen Unterschiede im myometrischen Verhalten nucleärer bzw. peripherer Atrophien, und - gegebenenfalls - welcher Art sind sie?
2. Wie läßt sich in Analogie zu den histologisch-myometrischen Untersuchungen von Erbslöh das Verhalten der beiden Fasertypen bei nucleären Atrophien dem klinischen Verlauf zuordnen.
3. Gibt es faßbare myometrische Unterschiede bei verschiedenen Formen von Polyneuropathien?

M a t e r i a l u n d M e t h o d i k ⁺

Die Muskelbiopsien wurden in Lokalanästhesie aus großen Extremitätenmuskeln entnommen, wobei streng darauf geachtet wurde, daß kein Lokalanästhetikum in den Muskel gelangte und keine mechanische Schädigung des entnommenen Muskelstückes verursacht wurde. Je nach Lokalisation des Krankheitsbildes wurde die Muskelbiopsie bevorzugt aus dem M. tibialis anterior, aus dem M.

⁺Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Friedrich-Baur-Stiftung, München durchgeführt.

biceps brachii, seltener aus dem M. quadriceps femoris und M. deltoideus entnommen. Das ca. 0,5 x 1 cm große Muskelstück wurde sofort nach der Entnahme exakt senkrecht zum Faserverlauf auf ein Korkplättchen gelegt und in flüssigem Stickstoff bei -170°C tiefgefroren. Die Muskelstücke wurden bei -80°C luftdicht versiegelt - bis zur Aufarbeitung nur wenige Tage bis Wochen gelagert. Die Schnitte wurden im Kryostat bei -25°C angefertigt (Dicke 10 μm) und auf einen Objektträger zur Inkubation aufgezogen. Von diesen Schnitten wurde routinemäßig angefertigt:

1. ATPase-Reaktion nach PADYKULA und HERMAN mit einer Inkubationszeit von 40 Minuten bei 37°C .
2. NADH-Reaktion nach NACHLAS mit Tetra-Nitro BT als Indikator und einer Inkubationszeit von 60 Minuten bei 37°C .
3. eine van-Gieson-Färbung am Gefrierschnitt zur besseren Korrelation der histochemischen Reaktion mit dem histologischen Bild.

Für die quantitative Auswertung wurde nur die ATPase Reaktion herangezogen. Das Vorhandensein eines reziproken Enzymverhaltens im Vergleich mit der NADH-Reaktion wurde nur visuell überprüft. Es wurden nur Präparate verwendet, welche folgende Kriterien erfüllten:

1. orthograde Querschnitt
 2. größere Parenchymverbände
 3. ausreichende Differenzierung in der ATPase Reaktion.
- Fortgeschrittene Stadien neurogener Atrophien konnten deshalb infolge zunehmenden Umbaus, zunehmender Parenchyrrarefizierung und nicht mehr sicherer Differenzierbarkeit nicht berücksichtigt werden.

Von den mikroskopischen Präparaten wurden bei 100-facher Vergrößerung drei sich nicht überschneidende Gesichtsfelder die den genannten Kriterien entsprachen, fotografiert. Bei jedem Film wurde zur Sicherheit ein Objektmikrometer mitfotografiert. Es wurde von jedem Bild eine Vergrößerung dergestalt angefertigt, daß 1 cm^2 Bildfläche genau 2.500 μm^2 des Präparats entsprachen. Mit einem Ott-Planimeter wurden dann die Faserflächen getrennt nach Fasertypen planimetrisch bestimmt. Durch Kennzeichnung auf dem Foto wurden Mehrfachzählungen von Fasern vermieden. Wenn es das Präparat erlaubte, wurden mindestens 100 Fasern von dem seltener vorkommenden Typ ausgemessen. Um das genaue Verhältnis der Fasertypen zueinander zu bekommen wurden alle Fasern auf einem Blickfeld ausgemessen; Randfasern wurden nicht berücksichtigt. Von den gemessenen Einzelwerten wurden Mittelwert (in μm^2), Standardabweichung (in μm^2), und Variationskoeffizient (VK) berechnet; zusätzlich wurde der jeweilige Quotient der Anzahl der Typ I-Fasern zur Anzahl der Typ II-Fasern und der Quotient der mittleren Faserflächen der Typ I-Fasern zu denen der Typ II-Fasern bestimmt. Von allen gemessenen Werten wurden getrennt nach Muskelpräparaten und Fasertypen die Summenhäufigkeitsprozentage zur Eintragung in das Wahrscheinlichkeitsnetz berechnet. Es wurde die Eintragung in das Wahrscheinlichkeitsnetz gewählt, die sich bereits Vorunter-

suchen als nützlich erwiesen hatte. ERESLÖH wandte diese Methode zuerst in der Myometrie an, später auch SUCHENWIRTH und BUNDSCHU. Eine Normalverteilung erscheint im Wahrscheinlichkeitsnetz als Gerade, während Abweichungen von der Normalverteilung als mehr oder weniger stark gebogene Kurven imponieren.

E r g e b n i s s e :

1. N o r m a l f ä l l e (siehe Tab. 1 und Abb. 2)

In unserem Labor werden Muskelbiopsien nur aus diagnostischen Gründen durchgeführt. Biopsien an freiwilligen Versuchspersonen wurden nicht herangezogen. Deshalb sind die zur Verfügung stehenden Normalfälle beschränkt und entsprechen nicht einer gesunden Durchschnittspopulation. Die Mehrzahl der ausgewählten Fälle stammt von Patienten mit vorübergehenden Myalgien, die jedoch im Elektromyogramm und in der Histologie keine pathologischen Veränderungen zeigten. Lediglich bei den Fällen 6, 9 und 10 handelt es sich um Personen, die voll im Berufsleben stehen.

A. K a s u i s t i k

1) H. K. , männl., 33 Jahre alt.

Der Patient litt vorübergehend unter Myalgien.

EMG: ohne Befund

Blutchemie ohne Befund

Muskelbiopsie aus dem linken M. biceps brachii zum Ausschuß einer Myositis.

Histologie ohne Befund.

2) L. B. , männl., 21 Jahre alt.

Es handelt sich um ein Prader-Willi-Labhardt-Syndrom, das nach Untersuchung anderer Autoren ohne licht-mikroskopische Muskelveränderungen einhergeht (AFIFI und ZELLWEGER 1969).

EMG: ohne Befund

Befund: Geistig retardierter Patient mit Muskelhypotonie, Minderwuchs, Hypogonadismus.

Histologie ohne Befund (M. biceps brachii links).

3) H. L., männl., 30 Jahre alt.

Der Patient litt vorübergehend unter Myalgien.

EMG: kein sicherer Befund

Muskelbiopsie zum Ausschluß einer Myositis aus dem linken M. biceps brachii.

Histologische Diagnose: ohne Befund.

4) S. B., weibl., 17 Jahre alt.

Die Patientin litt vorübergehend unter Myalgien.

EMG: kein sicherer Befund.

Muskelbiopsie zum Ausschluß einer Myositis aus dem rechten M. biceps brachii.

Histologische Diagnose: ohne Befund.

5) F. B., weibl., 23 Jahre alt.

Die Patientin litt unter vorübergehenden Myalgien im Rahmen eines infektiösen Geschehens unklarer Genese, das ohne Therapie vollkommen verschwand.

EMG: kein sicherer Befund.

Muskelbiopsie zum Ausschluß einer Myositis aus dem linken M. biceps brachii.

Histologische Diagnose: ohne Befund.

6) M. W., männl., 24 Jahre alt.

Der Patient litt vorübergehend unter Myalgien an allen Extremitäten.

EMG: kein sicherer Befund.

Muskelbiopsie aus dem linken M. deltoideus zum Ausschluß einer Myositis.

Histologische Diagnose: ohne Befund

7) E. H., weibl., 47 Jahre alt.

Die Patientin litt vorübergehend unter Myalgien.

EMG: kein sicherer Befund.

Muskelbiopsie zum Ausschluß einer Myositis aus dem rechten M. quadriceps femoris.
Histologische Diagnose: ohne Befund.

8) Ch. G., männl., 33 Jahre alt.

Der Patient leidet seit Jahren unter rezidivierenden Phlebitiden.

EMG: kein sicherer Befund.

Muskelbiopsie zum Ausschluß eines generalisierten Gefäßprozesses aus dem linken M. tibialis anterior.
Histologische Diagnose: ohne Befund.

9) M. W., weibl., 44 Jahre alt.

Es handelt sich um einen Zustand nach Zentralarterien-thrombose des linken Auges. Die Patientin leidet seit Jahren unter Migräneanfällen.

EMG: ohne Befund

Muskelbiopsie zum Ausschluß eines generalisierten Gefäßprozesses aus dem linken M. tibialis anterior.
Histologische Diagnose: ohne Befund.

10) E. S., weibl., 40 Jahre alt.

Es handelt sich um eine Periphlebitis retinae.

EMG: ohne Befund.

Muskelbiopsie zum Ausschluß eines generalisierten entzündlichen Gefäßprozesses aus dem linken M. tibialis anterior.

Histologische Diagnose: ohne Befund.

B. M e e r g e b n i s s e

Bei 5 Muskelbiopsien aus dem M. biceps brachii lag der Mittelwert der Typ I- Fasern in einem Bereich zwischen 1.625 und $3.825 \mu m^2$. Der Variationskoeffizient (VK) schwankte zwischen 15 % und 27,7 %. Der Mittelwert der Typ II-Fasern schwankte zwischen 1.775 und $4.125 \mu m^2$. Im Vergleich zum Mittelwert der Typ I-Fasern lag er in 3 Fällen höher, in einem Fall genau so hoch und in einem Fall niedriger. Der VK lag zwischen 20,8 und 33,1 %.

Das zahlenmäßige Verhältnis der beiden Muskelfasern zueinander war unterschiedlich. Der Quotient Zahl Typ I zu Zahl Typ II lag zwischen 0,437 und 1,103. Im M. deltoideus (Fall 6) lagen Mittelwert und Anzahl der Typ II-Fasern über den entsprechenden Werten der Typ I-Fasern. Bei den 3 Biopsien aus distalen Muskeln zeigte der M. tibialis anterior ein ziemlich einheitliches Verhalten. Bei den Typ I-Fasern schwankte der Mittelwert zwischen 3.425 und $3.925 \mu m^2$, der VK zwischen 22,8 und 33,6 %. Der Mittelwert der Typ II-Fasern lag zwischen 4.625 und $5.825 \mu m^2$, der VK zwischen 33,8 und 42,2 %. In allen drei Fällen lag die Zahl der Typ I-Fasern über der der Typ II-Fasern.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß bei allen untersuchten gesunden Muskeln, sowohl bei Männern als auch bei Frauen, nur einmal (Fall 5) der Mittelwert der Typ I-Fasern über dem der Typ II-Fasern liegt. Dies ist um so mehr zu betonen, als fast alle Patienten wenig trainiert waren bzw. sogar eine gewisse Inaktivität von Muskelgruppen nicht auszuschließen war.

Zum zahlenmäßigen Verhältnis der Muskelfasertypen zueinander:

Der M. tibialis anterior als Vertreter der distalen Muskeln hatte in allen drei Fällen deutlich mehr Typ I-Fasern. Dagegen schwankt das Verhältnis bei den proximalen Muskeln etwa um den Wert 1. Teilweise gibt es mehr Typ I-Fasern und teilweise gibt es mehr Typ II-Fasern. Der Variationskoeffizient schwankt bei den gesunden Muskeln zwischen 15 und 40 %.

Diagramme der Normalfälle:

In allen Fällen (unter Berücksichtigung des Fehlers der einzelnen Stichproben) findet sich im Wahrscheinlichkeitsnetz eine Gerade bei der Auftragung der Summenausfallzeitenprozentage gegen die Fasergröße. Dies entspricht einer Gauß'schen Normalverteilung. Lediglich beim M. tibialis anterior findet sich in allen drei Fällen ein leichter Knick der Typ II-Faser-Kurven.

2. Nukleär bzw. radikulär bedingte neurogene Muskelatrophien (siehe Tab. 2 und Abb. 3)

Es wurden 12 Fälle untersucht, davon 3 Fälle mit myatrophischer Lateralsklerose (MAL), 7 Fälle mit progressiver spinaler Muskelatrophie ohne Zeichen einer Pyramidenbahnläsion, ein Fall eines intramedullären Tumors und ein Fall mit radikulären Ausfällen bei starken degenerativen Wirbelsäulenveränderungen mit Einengung der Foramina intervertebralia.

A. K a s u i s t i k

1) Th. G., weibl., 58 Jahre alt.

Klinische Diagnose: Myatrophische Lateralsklerose.

Verlaufsdauer : 2 Jahre, langsam progredient.

Befund: Spastische Paraparese der Beine, Myatrophien sowohl im Bereich der Hände als auch der Unterschenkel. Faszikulationen am ganzen Körper. Liquor ohne Befund; Myelographie ohne Befund.

Kreatininphosphokinase negativ.

EMG: In Ruhe reichlich Denervierungspotentiale, bei Willkürinnervation gelichtetes Aktivitätsmuster und hochgespannte verbreiterte Aktionspotentiale. NLG normal.

Histologischer Befund der Muskelbiopsie aus dem paretischen M. tibialis anterior links: Ausgeprägte felderförmige neurogene (nukleäre ?) Muskelatrophie mit geringer Anpassungshypertrophie und geringer Begleitmyopathie im Restparenchym. Im histochemischen Präparat kein Nachweis von target-fibers.

2) H.v.d.B., männl., 57 Jahre alt.

Klinische Diagnose: Myatrophische Lateralsklerose.

Verlaufsdauer: 3 Jahre (Beginn an der Thenar-muskulatur)

Befund: Spastische Parese beider Beine (geht mit 2 Stöcken). Atrophien der Arm-, Hand- und Schultermuskulatur (kann beide Arme nicht bis in Schulterhöhe heben). Generalisierte Faszikulationen. Sehnenreflexe abgesehen vom rechten ASR lebhaft auslösbar. Liquor ohne Befund.

Myelographie ohne Befund.

EMG: Bei Ruheableitung starkes Fibrillieren, bei Willkürinnervation gelichtetes Aktivitätsmuster mit hochgespannten, verbreiterten Aktionspotentialen, NLG normal.

Histologischer Befund der Muskelbiopsie aus dem rechten M. tibialis anterior: Ausgeprägte felderförmige (nukleäre ?) Muskelatrophie mit Anpassungshypertrophie und Begleitmyopathie im Restparenchym. Im histochemischen Präparat Nachweis von target-fibers.

3) J. O., männl., 47 Jahre alt.

Klinische Diagnose: Myatrophische Lateralsklerose.

Verlaufsdauer: 1/2 Jahr, rasch progredient.

Befund: Im Bereich der gesamten Schulter-Arm-Muskulatur starkes Faszikulieren. Schwäche und geringe Myatrophien im selben Bereich. Diskrete Zeichen einer Spastik im Bereich der Beine.

EMG: In Ruhe Denervierungspotentiale. Bei Willkürinnervation rarefiziertes Aktivitätsmuster mit hochgespannten verbreiterten Aktionspotentialen. NLG normal.

Histologischer Befund der Muskelbiopsie aus dem linken M. biceps brachii: Beginnende felderförmige neurogene (nukleäre ?) Muskelatrophie mit Anpassungshypertrophie und diskreter Begleitmyopathie im Restparenchym. Im histochemischen Präparat Nachweis von target-fibers.

4) S.-R. Sp., männl., 28 Jahre alt.

Klinische Diagnose: Spinale Muskelatrophie,
Zustand nach Poliomyelitis.

Verlaufsdauer: Watschelnder Gang seit der Kind-
heit, linke Wade wurde in letzter Zeit dünner.
Befund: Rechte Schulter steht tiefer als linke,
Deltoides rechts schwächer. Der laterale
Teil des linken M. gastrocnemius fehlt. Zehen-
gang gut, Hackengang nicht durchführbar. PSR
beidseits negativ, ASR links negativ. CPK nega-
tiv.

EMG: Aktiver Denervierungsprozeß, nukleäre
Affektion des peripheren Neurons. NLG
normal.

Histologischer Befund der Muskelbiopsie aus dem
linken M. tibialis anterior: Felderförmige (nuk-
leäre ?) Muskelatrophie mit Begleitmyopathie.
Im histochemischen Präparat kein Nachweis von
target-fibers.

5) L. Sch., männl., 32 Jahre alt.

Klinische Diagnose: Progressive spinale Muskel-
atrophie.

Dauer der Erkrankung: 4 Monate, obere Extremitä-
ten betont. Keine Spastik.

Befund: Arme können nicht über die Horizontale
gehoben werden; spontane faszikuläre Zuckungen.
CPK erhöht auf 106,2 mU/ml. Sichere Myatrophien
sind zu diesem Zeitpunkt noch nicht zu erfassen.

EMG: Generalisierter hochaktiver Denervierungs-
prozeß vom nukleären Typ (z.B. progr. spina-
le MA), kein Hinweis auf spastische Innerva-
tion. NLG normal.

Histologische Diagnose der Muskelbiopsie aus dem
linken M. biceps brachii: Ausgeprägte felderfö-
rmige neurogene Muskelatrophie mit erheblicher

Anpassungshypertrophie und Begleitmyopathie im Restparenchym. Im histochemischen Präparat Nachweis von target-fibers.

6) P. K., männl., 55 Jahre alt.

Klinische Diagnose: Spinale Muskelatrophie

Verlaufsdauer: 1/2 Jahr

Befund: Schwäche des M. biceps brachii, der Unterarmmuskulatur und der Handmuskeln links. Reflexe lebhaft, keine Spastik. Liquor normal, Myelographie normal, CPK negativ.

EMG: In Ruhe mäßige Fibrillations-Potentiale und positive Wellen, bei Willkürinnervation gelichtetes Innervierungsmuster (vorwiegend im Bereich der Dermatome C 5 - C 7 links). NLG normal.

Histologische Diagnose der Muskelbiopsie aus dem linken M. biceps brachii: Ausgeprägte felderförmige (nukleäre ?) Muskelatrophie mit Anpassungshypertrophie und Begleitmyopathien im Restparenchym. Im histochemischen Präparat Nachweis mehrerer target-fibers.

7) G. J., weibl., 62 Jahre alt.

Klinische Diagnose: Spinale Muskelatrophie

Verlaufszeit: 2 Jahre, Beginn mit Parese des linken Beines.

Befund: Atrophien im Bereich beider Oberschenkel sowie der kleinen Handmuskeln; Trendelenburg positiv. Ausgeprägte Schwäche des M. Psoas beidseits und der Oberschenkelmuskulatur. PSR, ASR schwach positiv, RPR, BSR lebhaft, Liquor normal.

EMG: In Ruhe reichlich Fibrillations-Potentiale, bei Willkürinnervation gelichtetes Innervationsmuster. NLG normal.

Histologische Diagnose der Muskelbiopsie aus dem rechten M. tibialis anterior: Fortgeschrittene

felderförmige (nukleäre ?) neurogene Muskelatrophie mit Anpassungshypertrophie und Begleitmyopathie im Restparenchym. Im histochemischen Präparat Nachweis zahlreicher target-fibers.

8) K. B., weibl., 55 Jahre alt.

Klinische Diagnose: Fortgeschrittene degenerative WS-Veränderungen mit Einengung der foramina intervertebralia und radikulären Ausfällen. Generalisierte fortgeschrittene Osteoporose des gesamten Skelettsystems.

Verlaufsdauer: Seit 2 Jahren Muskelatrophien, seit 1 Jahr Bettlägerigkeit infolge Muskelschwäche und starken radikulären Schmerzen.

Befund: Deutliche Myatrophien der gesamten Skelettmuskulatur (Inaktivität), besonders ausgeprägt aber der rechten Schulterarmmuskulatur, sowie im rechten M. quadriceps femoris. Hier zusätzlich erhebliche Einschränkung der groben Kraft bei im Vergleich zur Gegenseite abgeschwächten Reflexen, sowie radikuläre Schmerzsensationen und Sensibilitätsstörungen. Kein Nachweis von Faszikulationen, keine Spastik. Liquor normal, CPK negativ.

EMG: In Ruhe spärliche Fibrillationspotentiale, bei Willkürinnervation gelichtetes Aktivitätsbild, kein sicherer Hinweis auf Faszikulationen. NLG normal.

Histologische Diagnose der Muskelbiopsie aus dem rechten M. quadriceps femoris: Allgemeine Atrophie des Parenchyms mit zusätzlicher felderförmig angeordneten wohl neurogenen Atrophien und geringer Begleitmyopathie. Im histochemischen Präparat kein Nachweis von target-fibers.

- 9) E. B., weibl., 54 Jahre alt.

Klinische Diagnose: Intramedullärer Tumor in Höhe Th 12 - L 1. Verlauf 9 Monate. In dieser Zeit zunehmend Schwäche in den Beinen. Pelzigkeitsgefühl bis Nabelhöhe.

Befund: Schlaffe Paraparese der Beine, Myatrophen der Oberschenkel sowie Blasenentleerungsstörungen. PSR rechts negativ, links lebhaft, keine Pyramidenbahnzeichen. Myelographie: Raumfordernder Prozeß bei Th 12 - L 1, im Liquor keine signifikante Eiweißerhöhung

EMG: Florider Denervierungsprozeß vom proximalen Typ mit Schwerpunkt in der proximalen Beinmuskulatur, NLG normal.

Histologische Diagnose der Muskelbiopsie aus dem rechten M. tibialis anterior: Felderförmige neurogene (nukleäre ?) Muskelatrophie mit geringer Anpassungshypertrophie und Begleitmyopathie im Bereich des Restparenchyms. Im histochemischen Präparat Nachweis von target-fibers.

Bei der Operation fand sich ein zystischer Tumor im Conus-Caudabereich, postop. bildeten sich die neurogenen Ausfälle langsam zurück.

- 10) K. St., männl., 67 Jahre alt.

Klinische Diagnose: Spinale Muskelatrophie, V. a. Bulbärparalyse. Verlauf: 1 Jahr.

Befund: Parese der Gaumen- und Zungenmuskulatur, Würgreflex nicht auslösbar. Myatrophen im Bereich der Unterschenkel.

EMG: Keine sicheren Faszikulationen, generalisierte Schädigung des 2. motorischen Neurons vom proximalen Typ. NLG normal.

Histologischer Befund der Muskelbiopsie aus dem linken M. tibialis anterior: Felderförmige neuro-

gene (nukleäre ?) Muskelatrophie mit leichter Anpassungshypertrophie und Begleitmyopathie im Restparenchym. Im histochemischen Präparat kein Nachweis von target-fibers.

11) und 12) J. M., weibl., 58 Jahre alt.

Klinische Diagnose: Spinale Muskelatrophie
Verlaufsdauer: Seit 1/2 Jahr zunehmende Schwäche im Bereich der unteren Extremitäten, proximal stärker als distal. Beginnende Myopathien nur im Bereich des M. quadriceps femoris.
Befund: FSR beidseits negativ, ASR beidseits schwach auslösbar; Aufrichten aus der Hocke unmöglich, Trendelenburg positiv. Zehenstand erschwert. Atrophien des M. quadriceps beidseits, keine Atrophien in der Tibialisloge. Keine sicheren Faszikulationen. Sensibilität intakt. CPK negativ.

EMG: V. a. Affektion des 2. motorischen Neurons vom proximalen Typ in Kombination mit einem Myopathiebild. Keine sicheren Faszikulationen. NLG normal.

Histologischer Befund der Muskelbiopsie aus dem rechten M. quadriceps femoris (Fall 11): Ausgeprägte felderförmige (nukleäre ?) neurogene Muskelatrophie mit geringer Begleitmyopathie im Restparenchym. Im histochemischen Präparat Nachweis zahlreicher target-fibers.

Histologischer Befund der Muskelbiopsie aus dem linken M. tibialis anterior (Fall 12): Angedeutete felderförmige neurogene (nukleäre ?) Muskelatrophie mit geringer Anpassungshypertrophie im Restparenchym. Im Vergleich mit der Biopsie aus dem M. quadriceps femoris sind die Befunde, soweit visuell bestimmbar, geringfügiger.

Nachuntersuchung der Patientin 3 Monate nach

Durchführung der Muskelbiopsien: Rapide klinische Progredienz der Befunde. Es besteht jetzt generalisiertes Faszikulieren, eine hochgradige Tetraparese mit fortgeschrittenen Atrophien der gesamten Skelettmuskulatur, sowie eine beginnende bulbäre Symptomatik. Nach wie vor keine sicheren spastischen Zeichen.

Kontroll-EMG zu diesem Zeitpunkt:

In allen Muskeln massives Fibrillieren in Ruhe; Faszikulationspotentiale und erheblich gelichtetes Aktivitätsbild mit amplitudenerhöhten polyphasischen Potentialen.

B. M e ß e r g e b n i s s e

Es sind zwar stets beide Fasertypen am atrophischen Prozeß beteiligt; aber es findet sich in der Regel eine vorwiegende Typ II-Faseratrophie. In 11 von 12 Fällen - ausgenommen Fall 5 - liegt die Zahl deutlich atrophischer Typ II-Fasern bis zu einer Faserfläche von $500 \mu m^2$ zum Teil erheblich über der Zahl atrophischer Typ I-Fasern. In 2 Fällen kommen mehr als 6x soviele atrophische Typ II-Fasern als Typ I-Fasern vor (Fall 3 und 8). Diese bevorzugte Atrophie der Typ II-Fasern drückt sich auch in den mittleren Faserflächen aus. Während bei den Normalfällen der Mittelwert der Typ II-Faserflächen nur einmal denjenigen der Typ I-Faserflächen unterschreitet, liegt bei den nukleären bzw. radikulären Atrophien dieser Wert 8x deutlich darunter (Fälle 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10 und 11), im Fall 4 unterschreitet er ihn geringgradig, der Quotient der mittleren Faserflächen beträgt hier 1,091.

Im Fall 4 und den drei restlichen Fällen 5, 6 und 12, bei denen ein den Normalfällen entsprechen-

der Flächenquotient vorliegt, ist dieser bedingt durch das Gleichmaß von Atrophie und Anpassungshypertrophie mit einer Betonung der Anpassungshypertrophie bei den Typ II-Fasern (siehe dazu die Diagramme Abb. 3). Es sind Fälle mit quantitativ relativ wenig atrophischen Fasern. Dagegen findet sich in vier Fällen mit einer sehr großen Anzahl atrophischer Typ II-Fasern (Fälle 1, 2, 8 und 9) nur eine sehr geringe Anpassungshypertrophie bei diesem Fasertyp.

Der Mittelwert der Faserflächen ist somit ein relativ schlechter Parameter dafür, wie hoch der Prozentsatz der Fasern ist, die von der Atrophie betroffen sind. Wegen der linearen Verteilung der Fasern bei den Normalfällen bedeutet dort der Mittelwert der Faserflächen, daß etwa 50 % der Fasern kleiner oder gleich diesem Wert sind. Der kleinste dieser Mittelwerte beträgt bei den Normalfällen $1.625 \mu\text{m}^2$ (Normalfall 4, Typ I-Fasern). Anhand der Diagramme ist nun feststellbar, in wieviel Fällen der jetzigen Fallgruppe 50 % der Fasern kleiner sind als dieser Wert. In 4 Fällen (1, 2, 7 und 9) liegen bei beiden Fasertypen 50 % der Fasern unter diesem minimalen Mittelwert. In 3 Fällen (8, 10 und 11) sind 50 % der Typ II-Fasern kleiner als dieser Wert.

Wenn man den Anteil der atrophischen Fasern mit einer Faserflächen unter $500 \mu\text{m}^2$ betrachtet, so sind in 3 Fällen (1, 2 und 9) mehr als 50 % der Faserflächen - beide Faserflächen zusammen gerechnet - kleiner als dieser Wert. Die Typ II-Fasern stellen dabei den Hauptanteil an atrophischen Fasern. In den Fällen 4 und 8 ist der

Anteil atrophischer Typ I-Fasern sehr gering; ca. 50 % der Typ II-Fasern sind jedoch stark atrophisch (unter $500 \mu\text{m}^2$).

Der Variationskoeffizient ist bei beiden Fasertypen in allen Fällen erhöht, ein Zeichen dafür, daß keine Gauß'sche Normalverteilung vorliegt. Dreimal bei den Typ I-Fasern (Fall 1, 2 und 9) und viermal bei den Typ II-Fasern (Fall 1, 2, 4 und 9) erreicht der VK sogar Werte über 100 %; es liegt in diesen Fällen eine mehrgipfelige Verteilungskurve vor. Standardabweichung und VK sind in diesen Fällen im mathematischen Sinne keine sinnvollen Größen mehr. Wir haben sie dennoch in den Tabellen aufgeführt, weil kompliziertere mathematische Berechnungen zur Erfassung der Verteilungskurve bei vorliegender Fragestellung keine weitere Aussagekraft hätten.

Zum Kurvenverlauf (siehe Diagramme Abb. 3): In der Regel findet sich kein linearer Kurvenverlauf mehr, da keine Gauß'sche Normalverteilung vorliegt. Es zeigt sich zumeist ein steiler Anstieg im atrophischen Bereich, dann eine weite Rechtsausladung als Zeichen der Anpassungshypertrophie. Da die Typ II-Fasern stärker atrophisch sind, findet sich eine stärkere Linksverschiebung dieser Kurven. In 9 Fällen (1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 und 11) verlaufen über 50 % der Kurven der Typ II-Fasern links von den Kurven der Typ I-Fasern, in 7 Fällen (1, 2, 3, 8, 9, 10 und 11) verlaufen sogar die ganzen Kurven der Typ II-Fasern links von den Kurven der Typ I-Fasern.

Vergleich der Meßwerte mit dem klinischen Befund: In der klinischen Beurteilung werden in 8 Fällen (1, 2, 3, 7, 8, 9, 10 und 11) Myatrophien der

Muskeln beschrieben, aus denen die Biopsien entnommen wurden. Diese klinischen Befunde gehen in 7 Fällen (1, 2, 7, 8, 9, 10 und 11) parallel mit den myometrischen Ergebnissen, wonach in diesen Fällen teils beide Fasertypen (Fälle 1, 2, 7 und 9), teils nur die Typ II-Fasern (Fälle 8, 10 und 11) mit 50 % ihrer Fasern deutlich unter minimalsten "normalen" Mittelwert von $1.625 \mu\text{m}^2$ liegen. Lediglich in Fall 3 sind klinisch geringe Myatrophien sichtbar, ohne daß myometrisch die Zahl der atrophischen Fasern sehr hoch liegt. Es zeigt sich jedoch auch hier schon eine allgemeine Verkleinerung besonders der Typ II-Fasern, deren Mittelwert nur etwa halb so groß ist wie der der Typ I-Fasern.

Deutliche Paresen finden sich klinisch in den Fällen 1, 2 und 9. Myometrisch entspricht dieser Befund einer großen Anzahl atrophischer Fasern; mehr als 50 % der Fasern sind in diesen Fällen atrophisch unter $500 \mu\text{m}^2$. Im Fall 8 ist eine ausgeprägte Schwäche des M. quadriceps femoris feststellbar. Hier finden sich über 50 % deutlich atrophische Typ II-Fasern. In diesen 4 Fällen ist besonders das Kurvenverhalten der Typ II-Fasern bemerkenswert (siehe Diagramme Abb. 3). Die Typ II-Fasern sind hochgradig atrophisch ohne nennenswerte Tendenz zur Hypertrophie. Im gesamten Kurvenverlauf liegen sie links von den Typ I-Fasern.

3. Peripher bedingte neurogene Muskelatrophien (siehe Tab. 3, Abb. 4)

Zur Auswertung werden 8 Fälle mit gesicherter Ätiologie herangezogen.

A. K a s u i s t i k

1) S. W., männl., 33 Jahre alt.

Klinische Diagnose: Neurale Muskelatrophie (Charcot-Marie-Tooth-Hoffmann).

Familienanamnese: Fraglich positiv. Ein Halbbruder hat eine ungeklärte Muskelerkrankung. Langer schleichender Verlauf über Jahre, seit 1/2 Jahr Verschlechterung mit beidseitiger Fußheberparese.

Befund: Deutliche Storchenbeine, ASR beidseits nicht auslösbar, PSR beidseits noch zu erhalten, distal vermehrt sensible Störungen in allen Qualitäten. Im Bereich der Unterschenkel und Füße trophische Störungen.

EMG: Ausgeprägtes neurogenes Muster mit teils frischen und teils älteren Denervierungserscheinungen. NLG verlangsamt.

Histologische Diagnose der Muskelbiopsie aus dem linken M. tibialis anterior: Ausgeprägte, in etwa felderförmige neurogene Muskelatrophie mit Anpassungshypertrophie und starker Begleitmyopathie im Restparenchym. Im histochemischen Präparat Nachweis von target-fibers.

2) V. B., männl., 17 Jahre alt.

Klinische Diagnose: Neurale Muskelatrophie (Charcot-Marie-Tooth-Hoffmann).

Familienanamnese positiv: Die Mutter erkrankte mit 32 Jahren, ein Bruder mit 16 Jahren.

Erste subjektive Symptome ein halbes Jahr vor der Biopsie.

Befund: Vogelbeine, kein Fersengang möglich, sensible und trophische Störungen an den Unterschenkeln und Füßen. Atrophien im Bereich des Thenar und der Mm. interossei beidseits. Von den physiologischen Reflexen fehlen beidseits die ASR, alle übrigen sind an allen vier Extremitäten vorhanden. Kreatininphosphokinase (CPK) leicht erhöht.

EMG: Ausgeprägtes neurogenes Muster mit Zeichen einer älteren und frischen Affektion des peripheren Neuron, kein Anhalt für Faszikulationen, NLG gering vermindert.

Histologische Diagnose der Muskelbiopsie aus dem linken M. tibialis anterior: Fortgeschrittene, in etwa felderförmige neurogene Muskelatrophie mit Anpassungshypertrophie und erhebliche Begleitmyopathie im Restparenchym. Im histochemischen Präparat Nachweis von target-fibers.

3) K. Sch., männl., 37 Jahre alt.

Klinische Diagnose: Mononeuritis des rechten N. musculo-cutaneus bei histologisch gesicherter Panarteriitis nodosa.

Dauer der Beschwerden: 1 Monat. Sensibilitätsstörungen im Autonombereich des genannten Nerven, Myatrophien vorwiegend des M. biceps brachii, angedeutete Parese des M. biceps brachii.

EMG: Isolierte floride Schädigung des N. musculo-cutaneus rechts.

Histologische Diagnose der Muskelbiopsie aus dem M. biceps brachii rechts: Nekrotisierende Arteriitis, beginnende Muskelatrophie. Im histochemischen Präparat Nachweis sehr vieler target-fibers.

4) G. S., männl., 57 Jahre alt.

Klinische Diagnose: Schwerpunktpolyneuritis bei Panarteriitis nodosa. Krankheitsdauer: 3 Monate. Sensibilitätsstörungen seit 2 Wochen im Bereich der Außenkante des linken Fußes, Schwäche der linken Fußheber.

EMG: Zeichen einer floriden asymmetrischen Polyneuropathie. NLG verzögert.

Histologische Diagnose der Muskelbiopsie aus dem linken M. tibialis anterior: Nekrotisierende Arteriitis; beginnende neurogene Atrophie im Bereich des Muskelparenchyms. Im histochemischen Präparat kein Nachweis von target-fibers.

5) E. K., weibl., 36 Jahre alt.

Klinische Diagnose: Alkoholische Fettleber, alkoholische Polyneuropathie.

Anamnese: Bei erheblichen Alkoholismus hat die Patientin seit mindestens 1 Jahr eine zunehmende Schwäche in den Beinen; fortschreitende Unsicherheit beim Gehen; im Bereich der Fußsohlen Parästhesien.

Befunde: Laparoskopie mit PE: Fettleber Grad II - III, Leber 4 QF unter dem Rippenbogen. Sensibilitätsstörungen an beiden Unterschenkeln. ASR beidseits nicht auslösbar, distal betonte Muskelschwäche.

EMG: Symmetrischer distal betonter neurogener Umbau im Bereich beider Beine im Sinne einer Polyneuropathie. NLG gering vermindert.

Histologische Diagnose der Muskelbiopsie aus dem rechten M. tibialis anterior: Nachweis einer deutlichen neurogenen Atrophie mit Anpassungshypertrophie und geringer Begleitmyopathie im Restparenchym. Im histochemischen

Präparat kein Nachweis von target-fibers.

6) E. S., weibl., 22 Jahre alt.

Klinische Diagnose: Entzündliche Polyneuritis in Rückbildung, keine Erregernachweis, virale Genese Wahrscheinlich.

Krankheitsdauer: 3 Monate mit Sensibilitätsstörungen an den Beinen, seit 1 Monat Paresen, die zum Zeitpunkt der Biopsie bereits wieder rückläufig waren.

EMG: Zeichen einer floriden Polyneuropathie im Bereich beider Beine, NLG verzögert.

Histologische Diagnose der Muskelbiopsie aus dem rechten M. tibialis anterior: Kein Nachweis einer ausgeprägten neurogenen Atrophie; disseminierte atrophische Einzelfasern sowie ein deutliches type-grouping-Phänomen der Typ I-Fasern sprechen für eine bereits in Rückbildung befindliche Affektion des peripheren Neurons. Im histochemischen Präparat kein Nachweis von target-fibers.

7) M. R., weibl., 66 Jahre alt.

Klinische Diagnose: Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Z. n. Staroperation, diabetische Polyneuropathie.

Anamnese: Bei wesentlich länger bekanntem Diabetes mellitus im Verlauf des letzten Jahres zunehmende Kraftlosigkeit in den Beinen verbunden mit ziehenden Schmerzen, brennenden Fußsohlen und Ameisenlaufen.

Befunde: ASR beidseits negativ, PSR schwach positiv, fehlendes Vibrationsempfinden an den Füßen, Schwäche und Atrophien im Bereich beider Beine seit 8 Monaten.

EMG: nicht durchgeführt

Histologische Diagnose der Muskelbiopsie aus dem rechten M. tibialis anterior: beginnende neurogene Atrophie mit Tendenz zur Anpassungshypertrophie im Bereich des Restparenchyms. Im histochemischen Präparat kein Nachweis von target-fibers.

8) A. H., weibl., 51 Jahre alt.

Klinische Diagnose: Diabetes mellitus, Hypertonie, diabetische Polyneuropathie.

Anamnestisch seit 1 Monat Muskelschwäche an den Beinen, wesentlich länger schon taubes Gefühl an den Zehen, sowie brennende Fußsohlen.

Befund: ASR beidseits negativ, Sensibilitätsstörungen der Beine, Myatrophien an beiden Unterschenkeln, Ulcus am linken Unterschenkel, Augenhintergrundveränderungen i.S. einer beginnenden Retinopathia diabetica.

EMG: Fortgeschrittener, überwiegend chronischer neurogener Umbau vom peripheren Typ, teilweise pseudomyopathisches Muster an den Beinen. Geringe aktive Denervierung der Unterschenkelbeuger beidseits.

Histologische Diagnose der Muskelbiopsie aus dem rechten M. tibialis anterior: Deutlich nachweisbare neurogene Atrophie mit geringer Begleitmyopathie im Restparenchym. Im histochemischen Präparat Nachweis von target-fibers.

B. M e ß e r g e b n i s s e

I. Neurale Muskelatrophie

Die beiden ersten Fälle dieser Gruppe, bei denen es sich um eine neurale Muskelatrophie handelt, nehmen offensichtlich im Bereich der peripheren neurogenen Muskelatrophien eine Sonderstellung ein. Es handelt sich um familiäre

Erkrankungen mit extrem chronischen Verläufen.

Anpassungshypertrophie und Begleitmyopathie stehen histologisch im Vordergrund. Dementsprechend erreichen die Mittelwerte der Faserflächen vor allem der Typ I-Fasern Größenordnungen wie bei keiner anderen ausgewerteten neurogenen Erkrankung, nämlich 7.650 bzw. 9.175 μm^2 . In beiden Fällen findet sich eine vorwiegende Typ II-Faseratrophie; allerdings sind auch hier beide Fasertypen am atrophischen Prozeß beteiligt. In beiden Fällen ist der prozentuale Anteil stark atrophischer Typ II-Fasern bis zu einer Querschnittsfläche von 500 μm^2 erheblich höher als der der Typ I-Fasern. Bedingt durch die stärkere Atrophie, aber auch durch die weniger ausgeprägte Anpassungshypertrophie der Typ II-Fasern ist deren mittlere Faserfläche in beiden Fällen kleiner als die der Typ I-Fasern.

Der Variationskoeffizient ist in beiden Fällen bei jedem Fasertyp stark erhöht. Im Fall 1 liegt er bei beiden Fasertypen über 100 %. Es liegt somit keine Gauß'sche Normalverteilung vor; die Faserverteilung ist bei beiden Fasertypen sicher zweigipfelig.

Im Kurvenverlauf zeigt sich auf der einen Seite ein deutlicher Anteil atrophischer Fasern, auf der anderen Seite findet sich eine weite Rechtsausladung der Kurve als Zeichen einer enormen Anpassungshypertrophie. Die Kurven der Typ II-Fasern verlaufen in beiden Fällen links von denen der Typ I-Fasern als Zeichen einer stärkeren Atrophie und geringeren Anpassungshypertrophie.

Die zahlenmäßige Verminderung der Typ I-Fasern in Fall 2 gegenüber den Verhältnissen beim normalen M. tibialis anterior könnte aufgrund der stärkeren Hypertrophie der Typ I-Fasern als relativ aufzufassen sein.

Vergleich der Meßwerte mit dem klinischen Befund:

Myatrophien mit Ausbildung sog. Storcheneine (Fall 1) bzw. sog. Vogelbeine (Fall 2) werden in beiden Fällen beschrieben. Im Fall 1 korreliert dieser Befund mit dem myometrischen Ergebnis: Über 70 % der Typ II-Fasern sind kleiner als $1.625 \mu\text{m}^2$. Auch die Typ I-Fasern liegen zu 40 % unter diesem Wert. Im Fall 2 unterschreiten nur 30 % der Typ II- und 15 % der Typ I-Fasern den Wert von $1.625 \mu\text{m}^2$.

Paresen finden sich nur in Fall 1. Dort sind die Typ II-Fasern zum großen Teil atrophisch (40 % unter einer Faserfläche von $500 \mu\text{m}^2$); nur noch ca. 10 % sind hypertrophiert.

II. Polyneuropathien

In den 6 weiteren Fällen der Gruppe der peripher bedingten neurogenen Muskelatrophien weichen beide Fasertypen wesentlich weniger von der Norm ab als in allen bisher besprochenen Fällen von neurogener Atrophie. Insbesondere zeichnen sich die Typ I-Fasern durch eine nur sehr geringe Zahl atrophischer Fasern aus und zeigen in den Diagrammen ungefähr den Kurvenverlauf einer Geraden.

a) entzündliche Polyneuritiden (Fälle 3, 4, 6).

Nur im Fall 3 findet sich in beiden Typen eine beginnende Faseratrophie, wobei die Typ II-Fasern etwas stärker betroffen sind.

Bei beiden Fasertypen liegen mehr als 50 % der Fasern unter der bei den Normalfällen minimalsten mittleren Fläche von $1.625 \mu\text{m}^2$. In den Fällen 4 und 6 sind in dieser Hinsicht kaum Veränderungen zu beobachten. Auch die Mittelwerte der Faserflächen sind nur im Fall 3 verändert. Besonders der Mittelwert der Typ II-Fasern unterschreitet dabei die untere Norm und ist kleiner als der der Typ I-Fasern. Der VK ist lediglich im Fall 3 höher als normal.

Im Kurvenverlauf findet sich bei den Fällen 4 und 6 kaum ein Unterschied zu den Normalfällen. Auch im Fall 3 liegt noch fast eine Gauß'sche Normalverteilung vor, entsprechend der Geraden im Diagramm. Lediglich die Kurve der Typ II-Fasern zeigt eine deutliche Linksverschiebung und liegt fast im gesamten Verlauf links von der Kurve der Typ I-Fasern, allerdings kaum im stark atrophischen Bereich.

Vergleich der Meßwerte mit dem klinischen Befund:

Myatrophien finden sich klinisch nur im Fall 3. Dementsprechend liegt myometrisch bei beiden Fasertypen der Anteil der Fasern mit einem Querschnitt unter $1.625 \mu\text{m}^2$ jeweils über 50 %. Im Fall 4 werden neurologische Veränderungen erst seit 2 Wochen beobachtet, so daß eine Myatrophie noch nicht zu erwarten ist. Im Fall 6 war bereits eine leichte Rückbildung der Polyneuropathie zu

verzeichnen. Myometrisch sind kaum noch Veränderungen zu erfassen. Ein ausgeprägtes type-grouping der Typ I-Fasern wies auf eine bereits eingetretene Reinnervation hin. Trotz des geringen Anteils atrophischer Fasern zeigen die betreffenden Muskeln Paresen bzw. Abschwächung der groben Kraft. Im Fall 3 ist eine leichte Paresse des M. biceps, im Fall 4 eine Schwäche der Fußheber und im Fall 6 ebenfalls eine Paresse der Fußheber zu beobachten. Der Anteil stark atrophischer Fasern übersteigt in keinem Fall 4 %.

b) trophische Polyneuropathien

In den Fällen 5, 7 und 8 zeigen die Typ I-Fasern praktisch keine Veränderungen hinsichtlich Atrophie, VK und Kurvenverlauf. Dagegen sind die Typ II-Fasern stärker verändert. Während bei den Typ I-Fasern fast keine stark atrophischen Fasern zu finden sind, liegt der Anteil atrophischer Fasern bei den Typ II-Fasern bei Werten zwischen 11 und 31 %. Einen Anteil von mehr als 50 % Fasern unter einer Fläche von $1.625 \mu\text{m}^2$ findet man nur bei Fall 8 bei den Typ II-Fasern. Im Fall 7 sind etwa 38 % der Typ II-Fasern kleiner als dieser Wert. Der Mittelwert der Faserflächen ist wegen der gleichen Ausprägung von Atrophie und Anpassungshypertrophie in den Fällen 5 und 7 gegenüber der Norm kaum verändert. Im Fall 7 findet sich aus diesem Grund sogar ein normaler Flächenquotient. Dagegen ist in den Fällen 5 und 8 der Mittelwert der Typ II-Fasern kleiner als der der Typ I-Fasern. Dabei zeigen die Typ II-

Fasern im Fall 8 keinerlei Anpassungshypertrophie, so daß der Mittelwert unter $1.000 \mu\text{m}^2$ sinkt.

Der VK ist bei den Typ I-Fasern in allen 3 Fällen gegenüber der Norm nicht verändert. Der VK der Typ II-Fasern dagegen ist vor allem in den Fällen 5 und 7 deutlich erhöht mit 67,6 bzw. 72,1 %, da einerseits ein deutlicher Anteil atrophischer Fasern vorliegt, andererseits eine Tendenz zur Anpassungshypertrophie zu beobachten ist. Aus den genannten Veränderungen der Typ II-Fasern und dem weitgehend normalen Verhalten der Typ I-Fasern ergibt sich ein besonderer Kurvenverlauf in den Fällen 5 und 7. Da einerseits ein deutlichen Anteil atrophischer Fasern vorliegt, andererseits ein Teil der Fasern hypertrophisch ist, überkreuzen die Kurven der Typ II-Fasern diejenige der Typ I-Fasern. Im Fall 8 verläuft die gesamte Kurve der Typ II-Fasern links von der Kurve der Typ I-Fasern als Zeichen einer allgemeinen Atrophie der Typ II-Fasern ohne Anpassungshypertrophie.

Vergleich der Meßwerte mit dem klinischen Befund:

Myatrophien finden sich klinisch in den Fällen 7 und 8 (diabetische Polyneuropathien). Im Fall 7 sind nur 38 % der Typ II-Fasern kleiner als $1.625 \mu\text{m}^2$. Im Fall 8 liegt jedoch der Anteil der Typ II-Fasern, die kleiner sind als $1.625 \mu\text{m}^2$, weit über 50 %. Eine Muskelschwäche findet sich in allen drei beschriebenen Fällen. Der Anteil stark atrophischer Fasern mit einer Querschnittsfläche

unter $500 \mu\text{m}^2$ ist dabei nicht sehr hoch. Bei den Typ II-Fasern liegt er zwischen 11 und 31 %, die Typ I-Fasern haben keinen nennenswerten Anteil stark atrophischer Fasern.

Insgesamt weisen die Ergebnisse darauf hin, daß bei den trophischen Polyneuropathien die Typ II-Fasern erheblich stärker verändert sind als bei den entzündlichen.

D i s k u s s i o n

Das ausgewertete Material stammt von Muskelbiopsien eines einzelnen Labors und ist damit zahlenmäßig beschränkt. Es wurden lediglich Fälle herangezogen, in denen eine sichere Klärung der zugrunde liegenden Erkrankung gelungen war und in denen die enzymhistologische Präparation eine sichere Differenzierung der Fasertypen ermöglichte.

A. Zur histochemischen Fasertypisierung:

Seit Anwendung histochemischer Methoden in der Untersuchung der Erkrankung der Muskulatur wurden eine ganze Reihe von Typisierungen der Muskelfasern aufgrund einzelner Reaktionen vorgeschlagen. Heute jedoch gilt als gesichert, daß die Standard-ATPase-Reaktion die Differenzierung zweier Hauptmuskelfasertypen (Typ I, Typ II) zuläßt, wobei sich die Typ II-Fasergruppe in drei Untergruppen unterteilt, denen die in anderen Reaktionen auftretenden Intermediärfasern zugeordnet werden können (BROOKE und KAISER, 1970). W. K. ENGEL und seine Arbeitsgruppe haben seit Jahren die Empfehlung ausgesprochen, einschlägige Untersuchungen anhand der Standard-ATPase vorzunehmen, um zu vergleichbaren Ergebnissen zu kommen. Auf den internationalen Kongressen über Muskelerkrankungen

(New York 1968, Mailand 1969, Marseille 1970, Perth 1971) hat sich die Festlegung auf 2 Hauptfasertypen weitgehend durchgesetzt. Es wird lediglich von einer Reihe von Autoren weiterhin empfohlen, das reziproke Verhalten zwischen ATPase und den oxydativen Enzymen zu Rate zu ziehen. Wir haben uns diesen Empfehlungen angeschlossen und damit in der Regel eine sichere Faserdifferenzierung erzielt. Präparationen, in denen dies nicht gelang, stammten ausschließlich von fortgeschrittenen Krankheitsbildern. Diese wurden in dieser Arbeit nicht verwendet.

B. Zur Methodik:

Um eine ausreichende Genauigkeit zur Bestimmung der Faserquerschnittsflächen zu erzielen, wurde die Planimetrie am fotografierten Präparat durchgeführt. Sie ist allerdings mit einem erheblich höheren Zeitaufwand verbunden als die von ERBSLÖH et.al. 1967 beschriebene Methode mit dem Zuse-Ott-Planimeter; die Genauigkeit ist die gleiche. Im Vergleich mit den bisherigen Erfahrungen mit dem Classimat (PONGRATZ, MITTELBACH und BRÜCK 1971) wird mit der Planimetrie eine höhere Genauigkeit erzielt. Die Hauptnachteile der Flächenbestimmung mit dem Classimat liegen darin, daß eng nebeneinanderliegende Fasern als eine gezählt werden können, und daß bei unterschiedlicher Reaktionsintensität Faserteile nicht mitgezählt werden.

C. Zu den Ergebnissen:

1. Normalfälle

Die normalen Muskeln weisen bei beiden Fasertypen eine Gauß'sche Normalverteilung der Faserquerschnittsflächen auf. Im normalen Muskel gibt es keine atrophische Fasern. Der Variationskoeffizient liegt maximal bei 40 %. Die Mittelwerte der Faserflächen sind in den vorliegenden Fällen im Vergleich mit Meßergebnissen in der Literatur eher niedrig, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß ein Großteil der Patienten dieser

Gruppe teilweise bettlägerig, teilweise wenig trainiert war. Die Patienten litten jedoch nicht an Erkrankungen neuromuskulärer Art. Die Mittelwerte, die EDSTRÖM und NYSTRÖM 1969 bei den gleichen Muskeln fanden, sind im Folgenden in Klammern hinter unseren Meßergebnissen aufgeführt:

M. biceps brachii:

Mittelwerte der Typ I-Fasern:

1.625 μm^2 - 3.825 μm^2 (2.720 μm^2 - 5.430 μm^2);

Mittelwerte der Typ II-Fasern:

1.775 μm^2 - 4.125 μm^2 (3.420 μm^2 - 8.710 μm^2).

M. tibialis anterior:

Mittelwerte der Typ I-Fasern:

3.425 μm^2 - 3.925 μm^2 (4.830 μm^2 - 5.290 μm^2);

Mittelwerte der Typ II-Fasern:

4.625 μm^2 - 5.825 μm^2 (8.060 μm^2 - 8.800 μm^2).

Nur in einem Fall unterschreitet der Mittelwert der Typ II-Fasern den der Typ I-Fasern, obwohl es sich bei den Personen dieser Gruppe sowohl um Männer als auch um Frauen handelt und alle wenig trainiert sind. Ähnliche Ergebnisse hatten die Untersuchungen von EDSTRÖM und NYSTRÖM 1969: In 17 von 19 Fällen lag bei den Gesunden der Mittelwert der Typ II-Fasern über dem der Typ I-Fasern. Auch die Untersuchungen von SUCHENWIRTH und BUNDSCHU 1970 an gesunden Probanden ergaben, daß in 18 von 19 Fällen die mittlere Faserfläche der Typ II-Fasern über derjenigen der Typ I-Fasern lag. Im Gegensatz dazu stehen Messungen von BROOKE und ENGEL 1969, die allerdings keine Querschnittsflächen sondern Faserdurchmesser bestimmten. Sie fanden bei weiblichen Muskeln in 54 von 64 Fällen höhere Mittelwerte der Typ I-Faserdurchmesser.

Proximale und distale Muskeln unterscheiden sich vor allem durch das zahlenmäßige Verhältnis der Fasertypen zueinander. Der M. tibialis anterior als Ver-

treter der distalen Muskeln hatte in allen drei Fällen erheblich mehr Typ I-Fasern, EDSTRÖM und NYSTRÖM fanden bei 6 distalen Muskeln ebenfalls immer ein Überwiegen der Typ I-Fasern. SUCHENWIRTH und BUNDSCHU konnten dieses Verhalten bei 14 distalen Muskeln bestätigen. Dagegen ist das zahlenmäßige Verhältnis bei proximalen Muskeln sowohl bei unseren als auch bei den in der Literatur angegebenen Fällen ausgeglichen, bzw. es gibt eher mehr Typ II-Fasern.

Bei der Eintragung der Faserverteilung in das Wahrscheinlichkeitsnetz fand sich fast immer eine lineare Verteilung. Nur beim M. tibialis anterior zeigte die Kurve der Typ II-Fasern einen leichten Knick. Dieses Ergebnis korreliert mit den Angaben von ERBSLÖH 1973, der ebenfalls bei gesunden Muskeln nur beim M. tibialis anterior einen Knick in der Faserverteilung fand. Die leichte Abweichung von der Normalverteilung ist offensichtlich bei den Typ II-Fasern des M. tibialis anterior physiologisch.

2. Nukleäre bzw. radikuläre Muskelatrophien

Bei den nukleären bzw. radikulären Muskelatrophien ist grundsätzlich zu sagen, daß beide Fasertypen von einer Atrophie und häufig auch von einer begleitenden Anpassungshypertrophie betroffen sind. Eine selektive strukturelle nichtmyometrische Veränderung findet sich nur bei den Typ I-Fasern durch das Vorhandensein von target-fibers gemäß den Befunden von ENGEL 1961 und RESNICK und ENGEL 1967 ausschließlich in diesem Fasertyp. Sie wurden als diagnostisches Hilfsmittel genutzt.

Wenn auch beide Fasertypen am Krankheitsprozeß beteiligt sind, so zeigt sich doch eine Prädilektion der Typ II-Fasern insbesondere in Bezug auf Atrophie

und Begleithypertrophie. Es zeigt sich außerdem eine Parallele zwischen Klinik und Verhalten der Typ II- Fasern. Bis auf eine Ausnahme sind die Typ II-Fasern immer stärker am atrophischen Prozeß beteiligt. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch HEENE 1970 und BROOKE und ENGEL 1969.

In den Fällen mit verhältnismäßig wenig atrophischen Typ II-Fasern sind diese stärker als die Typ I-Fasern an der Anpassungshypertrophie beteiligt (Fall 4, 5, 6 und 12). Klinisch findet sich in diesen Fällen kein ausgeprägtes Krankheitsbild. Die Muskeln sind noch verhältnismäßig funktionstüchtig.

Ein hoher Anteil atrophischer Typ II-Fasern (mehr als 50 %) ist meistens verbunden mit nur einer geringen Anzahl hypertrophischer Typ II-Fasern (Fälle 1, 2, 8, 9, beginnend im Fall 11). In diesen Fällen sind klinisch schwerere Krankheitsbilder zu beobachten. Deutliche Paresen finden sich dabei in den Fällen 1, 2 und 9, in denen über 50 % der Typ II-Faserflächen kleiner sind als $500 \mu\text{m}^2$. In diesen Fällen geht die Atrophie mit Paresen konform. Dagegen finden sich in den Fällen 7, 8, 10 und 11 schon deutliche Muskelatrophien, ohne daß klinisch eine Parese feststellbar ist.

3. Peripher bedingte neurogene Muskelatrophien

Die beiden untersuchten Fälle mit neuraler Muskelatrophie zeigen ausgeprägte Veränderungen. In beiden Fällen haben wir einen extrem langen Krankheitsverlauf, wie er bei dieser Krankheit häufig zu beobachten ist (HAASE und SHY 1960, MEADOWS und MARSDEN 1969). Durch den deutlichen Anteil atrophischer Fasern einerseits und stark hypertrophischer Fasern andererseits in beiden Fasertypen ist der VK stark erhöht. Die Typ II-Fasern sind am atrophischen Prozeß stärker beteiligt. Aber im Gegensatz zu entsprechenden Fällen in der Gruppe der proximal bedingten

neurogenen Atrophien zeigen hier die Typ I-Fasern eine stärkere Anpassungshypertrophie. Ein hoher Prozentsatz atrophischer Typ II-Fasern geht im Fall 1 parallel mit einem schwereren Krankheitsbild mit Paresen.

Die Gruppe der Polyneuropathien ist verhältnismäßig klein. Dies hat mehrere Ursachen. Einerseits ist zur Diagnose einer Polyneuropathie die Muskelbiopsie oft entbehrlich. Andererseits ist die Ätiologie nicht immer sicher festzulegen, wenn z.B. Alkoholmißbrauch und Diabetes mellitus zugleich vorkommen, sodaß aufgrund unserer Auswahlkriterien solche Fälle nicht verwendet wurden.

Im Vergleich zu den bisherigen Krankheitsbildern sind die myometrischen Veränderungen bei den peripheren Polyneuropathien gering. Besonders bei den trophischen Störungen zeigt sich eine vorwiegende Atrophie der Typ II-Fasern. Erst bei längeren Verläufen ist eine geringe Tendenz zur Anpassungshypertrophie des Restparenchyms zu beobachten, wiederum nur bei den Typ II-Fasern.

Einschränkend ist zu bemerken, daß in dieser Untersuchung schwere und lange verlaufende Formen von Polyneuropathien oder traumatische Läsionen von peripheren Nerven nicht beinhaltet sind, bei welchen wahrscheinlich die myometrischen Abweichungen von der Norm fortgeschrittener sein dürften.

D. Folgerungen aus den Ergebnissen, Hinweise zur Pathogenese neurogener Muskelatrophien:

Es zeigt sich sowohl bei den nukleären bzw. radikulären wie peripheren Muskelatrophien eine bevorzugte Atrophie der Typ II-Fasern. Diese kommt mit hoher Wahrscheinlichkeit primär weniger aufgrund einer besonderen Anfälligkeit der Fasern sondern der Typ II-Motoneurone zustande. Wie eingangs erwähnt, werden die Typ II-Fasern von Typ II-

Motoneuronen versorgt. Bei einer Erkrankung dieser Motoneurone kommt es sekundär zur Atrophie der von ihnen innervierten Muskelfasern. Sie bestehen aus den dicksten Nervenfasern mit der höchsten Leitungsgeschwindigkeit (WUERKER et.al., 1965) und entspringen den großen spinalen Vorderhornzellen (HENNEMAN et.al. 1965). Schon WOHLFART und SWANK fanden 1941 bei der Untersuchung der myatrophischen Lateralsklerose vor allem eine Atrophie dieser dicksten Nervenfasern. Die Typ II-Motoneurone mit ihrem höheren Stoffwechselbedarf infolge ihrer Größe und höheren Leitungsgeschwindigkeit scheinen besonders auch auf trophische Störungen empfindlicher zu reagieren als die Typ I-Motoneurone. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch BUNDSCHU, SUCHENWIRTH und ANSORGE 1971.

1) Nukleäre bzw. radikuläre Muskelatrophien

Das Manifestwerden von Muskelatrophien ist zur Hauptsache vom Verhalten der Typ II-Fasern abhängig. Wenn mindestens 50 % der Typ II-Fasern den Normalbereich unterschreiten, wird klinisch eine Muskelatrophie sichtbar (Fälle 1, 2, 7, 8, 9, 10 und 11). In vielen Fällen (7, 8, 10 und 11) findet sich klinisch eine Muskelatrophie vor der manifesten Parese. Eine Dekompensation der Parese scheint einzutreten, wenn mehr als 50 % der Fasern atrophisch sind (Fälle 1, 2 und 9) wobei in der Regel ein erheblich höherer Anteil atrophischer Typ II-Fasern zu finden ist. Das Ergebnis von ERBSLÖH 1968, der bei histologischen Untersuchungen bei 50 % atrophischer Fasern eine klinisch manifeste Parese fand, ist also dahingehend zu interpretieren, daß vorwiegend die Typ II-Fasern für diese Dekompensation verantwortlich sind. Sie sind ja auch in Fällen mit besonders chronischem Verlauf am meisten an der Anpassungshypertrophie beteiligt (Fälle 4, 5, 6 und 12).

2) Peripher bedingte neurogene Muskelatrophien

a) Polyneuropathien

Der Prozentsatz atrophischer Fasern ist im Vergleich zu den nukleären Atrophien relativ gering bei deutlicher Schwäche des Muskels. Es findet sich schon eine Schwäche des Muskels vom Zeitpunkt der Nervenschädigung an, während Myatrophien frühestens drei Wochen nach Erkrankung sichtbar werden.

Bei den untersuchten Fällen ist keine oder nur eine geringgradige Anpassungshypertrophie festzustellen. Trophische Polyneuropathien scheinen sich durch eine stärkere Atrophie der Typ II-Fasern auszuzeichnen.

b) Neurale Muskelatrophien

Die neurale Muskelatrophie zeigt vom myometrischen Bild her eine Ähnlichkeit zu den radikulären Muskelatrophien. Sie zeigen bei langem chronischen Verlauf eine besonders starke Anpassungshypertrophie und Begleitmyopathie im Restparenchym.

Z u s a m m e n f a s s u n g

An einer Gruppe von Normalpersonen, einer Gruppe mit nukleären bzw. radikulären Muskelatrophien und einer Gruppe mit peripher bedingten neurogenen Muskelatrophien werden anhand der regulären ATPase-Reaktion mittels Planimetrie am fotografierten Präparat quantitative myometrische Untersuchungen durchgeführt.

Diese erbringen folgende Ergebnisse:

1. Normale Muskeln zeigen eine Gauß'sche Normalverteilung der Faserquerschnittsflächen. Die mittlere Fläche der Typ II-Fasern unterschreitet nur in 1 von 10 ausgewerteten Fällen die mittlere Fläche der Typ I-Fasern.

2. Sowohl bei nukleären bzw. radikulären, als auch bei peripher bedingten neurogenen Muskelatrophien findet sich eine bevorzugte Atrophie der Typ II-Fasern.
3. Bei nukleären bzw. radikulären Atrophien ist die Ausbildung einer klinisch faßbaren Muskelatrophie bestimmt durch das Verhalten der Typ II-Fasern. Sie wird erst apparent, wenn mindestens 50 % der Fasern den Normalbereich unterschreiten.
4. Bei nukleären bzw. radikulären Muskelatrophien findet sich eine klinisch manifeste Parese erst, wenn 50 % der Fasern atrophisch sind (kleiner als $500 \mu\text{m}^2$). Dabei sind die Typ II-Fasern in allen Fällen stärker an dieser Atrophie beteiligt als die Typ I-Fasern.
5. Trophisch bedingte periphere Polyneuropathien scheinen die Typ II-Fasern stärker zu beeinträchtigen als entzündliche Polyneuritiden.

Tabelle 1, Normalfälle

Fall Nr.	Alter	Ge- schlecht	Muskel	Zahl	Typ I-Fasern		
					Mittelwert	ST.-abweich.	Vl.
1	33 J.	männl.	M.biceps brachii	59	3.825	625	15,3 %
2	21 J.	männl.	M.biceps brachii	106	3.700	1.025	27,7 %
3	30 J.	männl.	M.biceps brachii	85	2.400	575	24,5 %
4	17 J.	weibl.	M.biceps brachii	115	1.625	250	15,0 %
5	23 J.	weibl.	M.biceps brachii	160	2.125	425	20,0 %
6	24 J.	männl.	M.deltoid- ideus	123	5.075	1.275	25,1 %
7	47 J.	weibl.	M.quadri- ceps fem.	57	1.850	725	39,5 %
8	33 J.	männl.	M. tib. ant.	140	3.725	1.150	30,0 %
9	44 J.	weibl.	M. tib. ant.	189	3.425	1.150	32,0 %
10	40 J.	weibl.	M. tib. ant.	313	3.925	1.125	28,8 %

Zahl	Typ II-Eisern		VK	Quotient	Zahl Typ I		Quotient	mittl. Fl. Typ I	
	Mittelw.	ST.-Abw.			Zahl	Typ II		mittl. Fl. Typ II	
122	4.100	0,75	21,1 %	0,437			0,227		
12	3.700	1.225	31,1 %	1,070			1,000		
55	2.115	500	23,0 %	1,000			0,849		
134	1.900	0,75	20,8 %	0,858			0,855		
145	1.775	600	33,0 %	1,103			1,197		
136	6.900	1.050	12,4 %	0,904			0,735		
75	2.075	725	35,2 %	0,760			0,881		
104	4.625	1.575	34,0 %	1,346			0,805		
66	5.500	1.850	33,8 %	2,863			0,625		
87	5.825	2.450	42,2 %	3,597			0,674		

Tabelle 2, Nukleäre bzw. radikuläre Muskelatrophien

Fall Nr.	Alter	Ge- schlecht	Muskel	Krankheits- bezeichnung	Zahl	Typ I-Fasern		
						Mittelw.	ST.-Abw.	VK
1	58 J.	weibl.	M. tib. ant.	MAL	126	1.900	2.225	116,2 %
2	57 J.	männl.	M. tib. ant.	MAL	148	1.925	2.400	124,5 %
3	47 J.	männl.	M.biceps brachii	MAL	331	4.500	2.150	47,9 %
4	28 J.	männl.	M. tib. ant.	spinale MA	187	7.775	5.525	71,0 %
5	32 J.	männl.	M.biceps brachii	spinale MA	60	5.575	3.225	57,9 %
6	55 J.	männl.	M. biceps brachii	spinale MA	113	2.925	2.375	81,5 %
7	62 J.	weibl.	M. tib. ant.	spinale MA	103	1.900	1.325	69,7 %
8	55 J.	weibl.	M.quadri- ceps fem.	radikuläre Ausfälle	132	3.030	1.400	46,4 %
9	54 J.	weibl.	M. tib. ant.	intramed. Tumor	130	2.200	3.350	152,2 %
10	67 J.	männl.	M. tib. ant.	spinale MA	89	3.750	2.375	64,2 %
11	58 J.	weibl.	M.quadri- ceps fem.	spinale MA	147	3.950	2.600	65,0 %
12	58 J.	weibl.	M. tib. ant.	spinale MA	205	3.125	2.350	75,5 %

Typ II-Fasern				Zahl Typ I		Zahl Typ II		Quotient		mittl.Fl. Typ I		mittl.Fl. Typ II	
Zahl	Mittelw.	ST.-Abw.	VK	Quotient	Zahl Typ I	Zahl Typ II	Quotient	mittl.Fl. Typ I	mittl.Fl. Typ II	Quotient	mittl.Fl. Typ I	mittl.Fl. Typ II	Quotient
103	500	425	81,0 %		1,223					3,720			
147	750	1.025	135,0 %		1,006					2,549			
88	2.325	1.325	57,0 %		3,761					1,932			
69	7.125	9.225	129,0 %		2,710					1,091			
152	8.250	5.850	70,8 %		0,394					0,675			
159	4.300	3.800	88,3 %		0,710					0,677			
304	1.525	1.725	113,4 %		0,338					1,245			
175	850	725	86,8 %		0,754					3,583			
149	625	1.275	205,0 %		0,872					3,536			
282	2.375	1.975	84,0 %		0,315					1,578			
158	2.075	1.825	90,0 %		0,930					1,904			
59	6.050	5.650	93,5 %		3,474					0,516			

Tabelle 3, Peripher bedingte neurogene Atrophien

Fall Nr.	Alter	Ge- schlecht	Muskel	Krankheits- bezeichnung	Typ I-Fasern			
					Zahl	Mittelw.	ST.-Abw.	Vk
1	33 J.	männl.	M.tib. ant.	Neurale MA	163	7.650	8.900	118,5 %
2	17 J.	männl.	M.tib. ant.	Neurale MA	58	7.175	7.150	12,8 %
3	37 J.	männl.	M.biceps brachii	Mononeuritis bei Panart. nodosa	106	1.575	1.000	53,2 %
4	57 J.	männl.	M.tib. ant.	Schwerpunkts- polyneuritis bei Panart. nodosa	158	4.300	1.325	30,6 %
5	36 J.	weibl.	M. tib. ant.	alkoh.Poly- neuropathie	377	4.850	1.750	35,9 %
6	22 J.	weibl.	M. tib. ant.	entzündl. Polyneuritis	232	3.000	925	31,3 %
7	66 J.	weibl.	M. tib. ant.	diabet. Polyneuro- pathie	327	3.375	1.050	31,1 %
8	51 J.	weibl.	M. tib. ant.	diabet. Polyneuro- pathie	160	2.150	875	33,0 %

Typ II-Eisern				quotient $\frac{\text{Zahl Typ I}}{\text{Zahl Typ II}}$		quotient $\frac{\text{mittl. Fl. Typ I}}{\text{mittl. Fl. Typ II}}$	
Zahl	Mittelw.	ST.-Abw.	VK				
58	2.750	4.800	174,0 %		2,810		2,780
92	7.025	6.650	94,7 %		0,630		1,308
78	1.650	750	45,9 %		1,358		1,130
79	4.800	2.075	40,0 %		2,000		0,894
78	4.300	2.900	67,6 %		4,833		1,131
104	3.675	1.500	40,9 %		2,230		0,816
113	3.775	2.725	72,1 %		2,893		0,895
100	975	500	51,0 %		1,600		2,205

Abbildung 1

Darstellung je eines typischen Falles aus den drei untersuchten Gruppen mit Abbildung des histochemischen Präparates der ATPase-Reaktion, der prozentualen Verteilungskurve der Faserquerschnitte und die entsprechende Verteilung im Wahrscheinlichkeitsnetz.

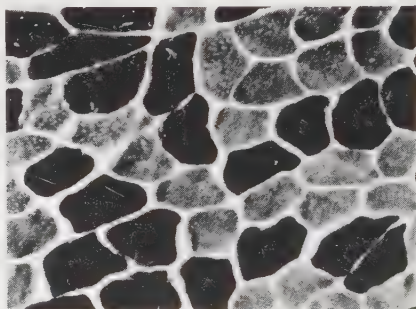
a) Beispiel eines Normalfalles

Fall Nr. 6: M. W., männl.,
24 J. alt.

M. deltoideus links

ATPase-Reaktion

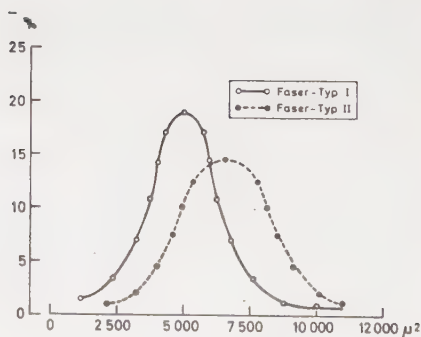
Vergrößerung 100 x



prozentuale Verteilungskurve
der Muskelfaserflächen
getrennt nach Typen

o-o-o-o-o Typ I-Fasern

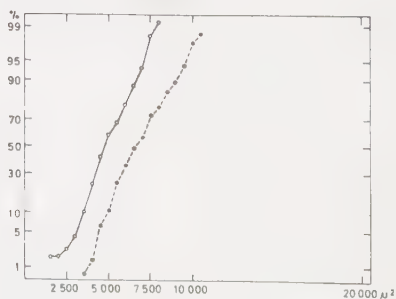
.-.-.-.-.- Typ II-Fasern



Verteilung der Muskelfasern
im Wahrscheinlichkeitsnetz

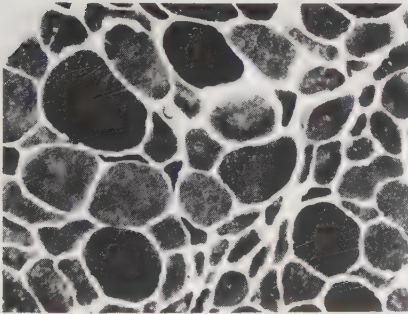
o-o-o-o-o Typ I-Fasern

.-.-.-.-.- Typ II-Fasern



b) Beispiel einer radikulären Muskelatrophie

Fall Nr. 6: P. K., männl.,
55 J. alt.
Spinale Muskelatrophie
M. biceps brachii



c) Beispiel einer peripher bedingten neurogenen Muskelatrophie

Fall Nr. 7: M. R., weibl.,
66 J. alt.
diabetische Polyneuropathie
M. tibialis anterior

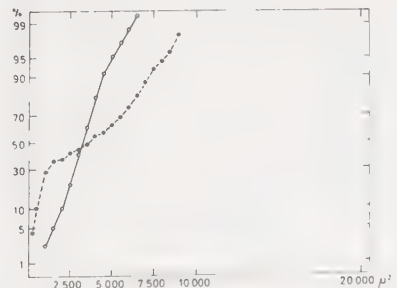
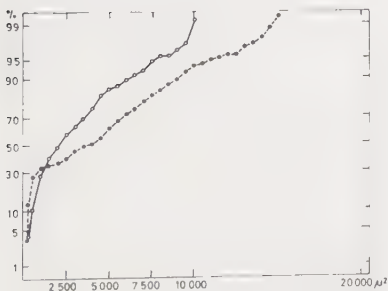
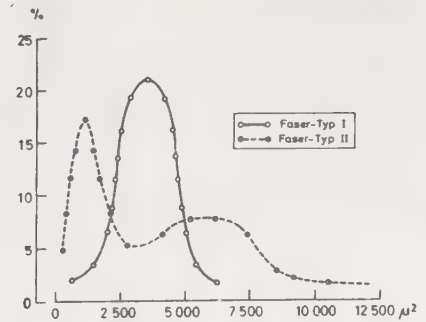
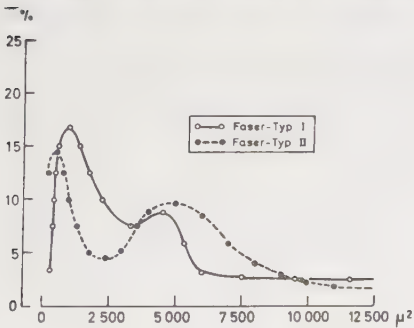
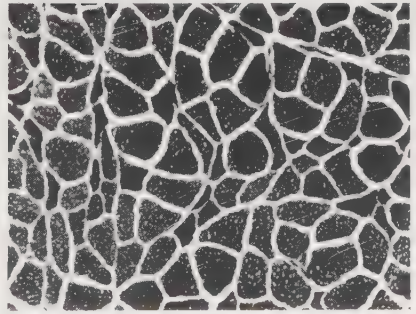
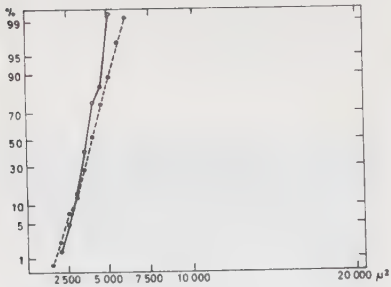
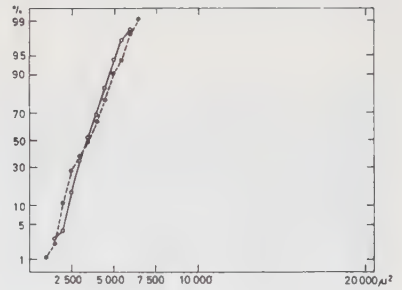


Abb. 2: Normalfälle

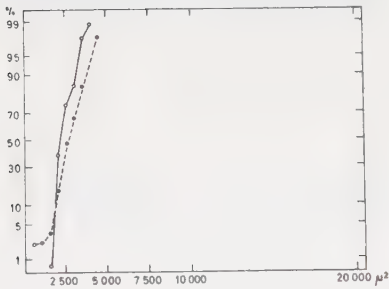
Verteilung der Fläche der Faserquerschnitte im Wahrscheinlichkeitsnetz



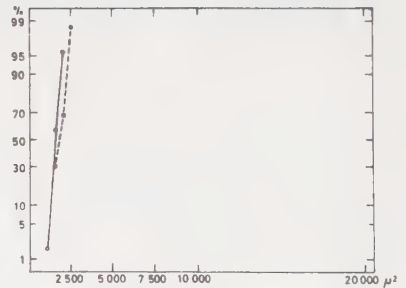
Fall 1



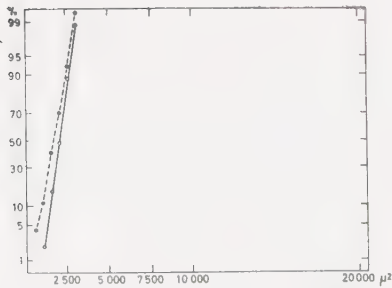
Fall 2



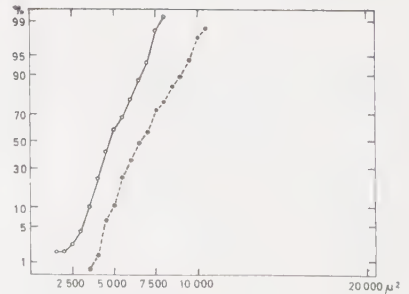
Fall 3



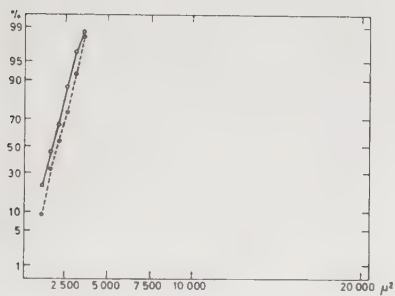
Fall 4



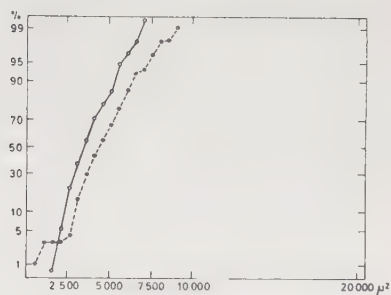
Fall 5



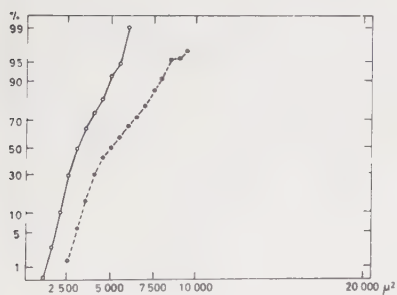
Fall 6



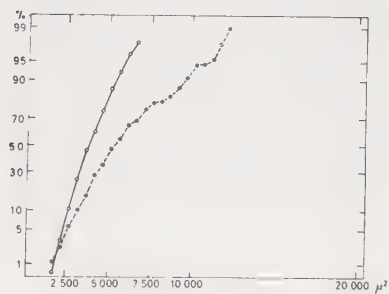
Fall 7



Fall 8

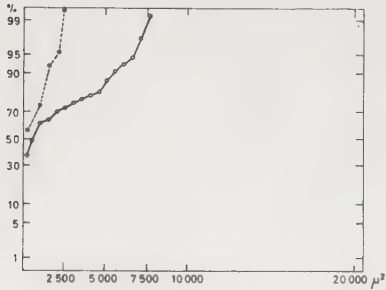


Fall 9

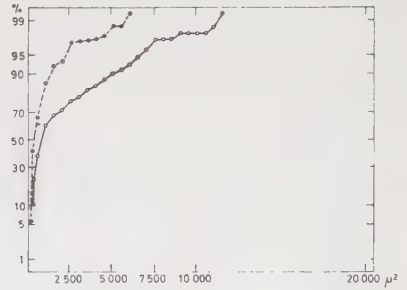


Fall 10

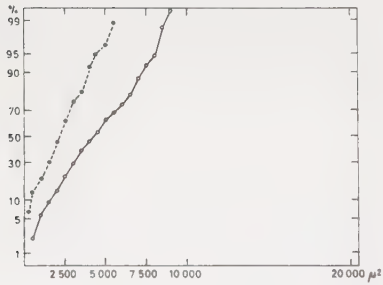
Abbildung 3: Aukleäre u. z. diskuläre räumliche Verteilung der Fläche der dieser Vertriebsstelle im Lebensmittelsicherheitsgesetz



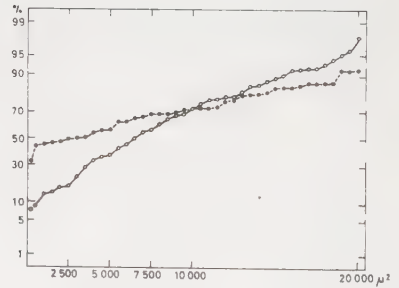
Fall 1



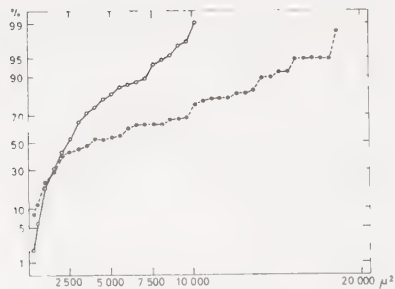
Fall 2



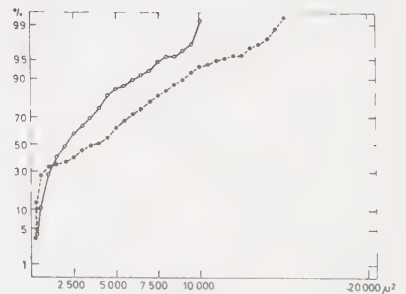
Fall 3



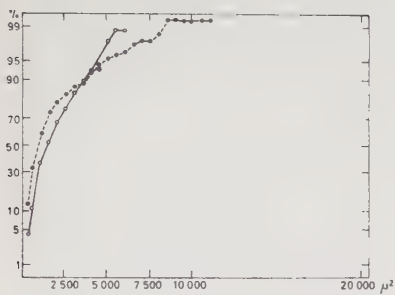
Fall 4



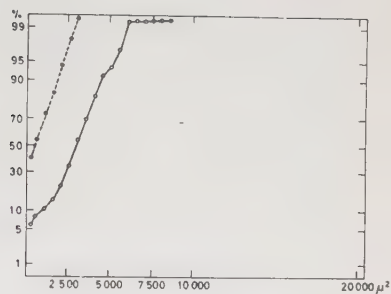
Fall 5



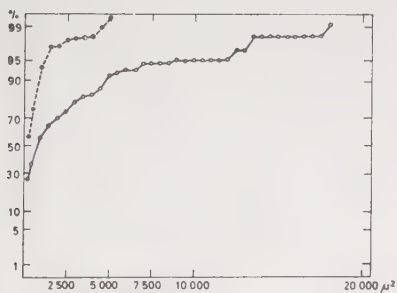
Fall 6



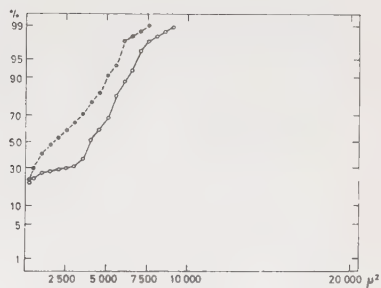
Fall 7



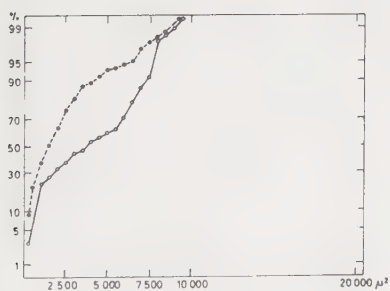
Fall 8



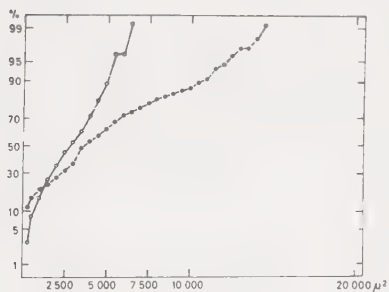
Fall 9



Fall 10



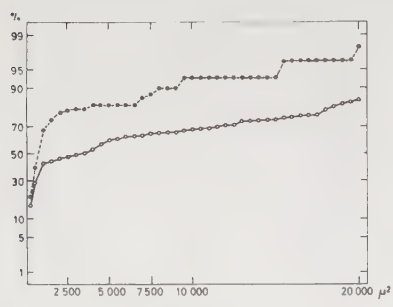
Fall 11



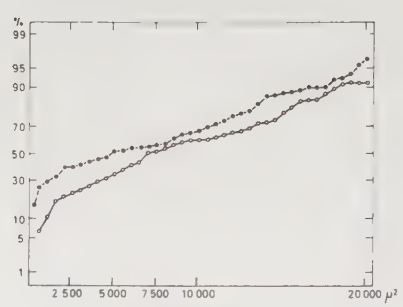
Fall 12

Abb. 4: Verrippere neurastische Muskelströmungen

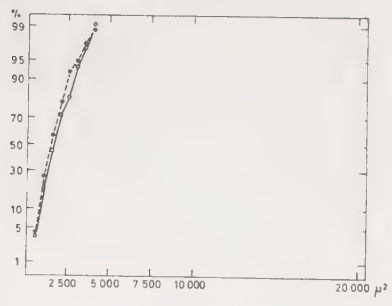
Verteilung der Fikone der Aussenvermannte im
Wahrscheinlichkeitsnetz



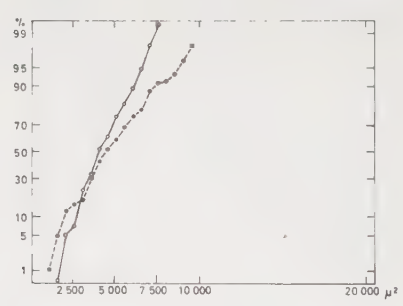
Fall 1



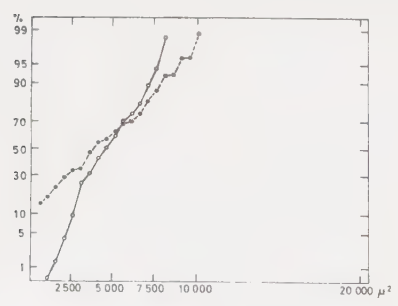
Fall 2



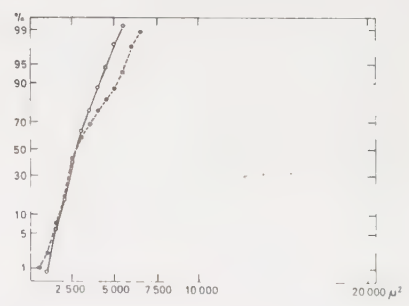
Fall 3



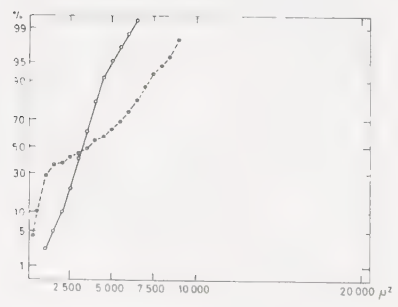
Fall 4



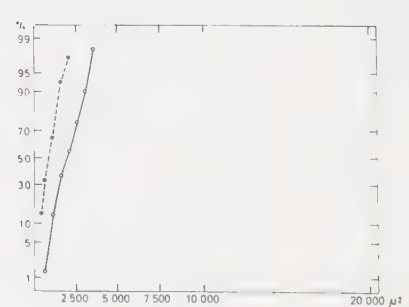
Fall 5



Fall 6



Fall 7



Fall 8

Abkürzungsverzeichnis

ASR	Achillessehnenreflex
BSR	Bicepssehnenreflex
CPK	Kreatininphosphokinase
EMG	Elektromyogramm
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
PE	Probeexzision
PSR	Patellarsehnenreflex
QF	Querfinger
RPR	Radiusperiostreflex
VK	Variationskoeffizient

Literaturverzeichnis

1. AFIFI A.K. und ZELLWEGER H., Pathology of muscular hypotonia in the Prader-Willi-Syndrome, J. neurol. Sci. 9, 49 - 61 (1969)
2. BAJUSZ E., "Red" skeletal muscle fibers: relative independence of neural control. Science 145, 938-939 (1964)
3. BELL E.T., The interstitial granules of striated muscle and their relation to nutrition, Internat.Monatsschr. Anat. u. Physiol., 1911, 28, 297
4. BROOKE M.H. and ENGEL W.K., The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types 2. Diseases of the upper and lower motor neuron, Neurology, 19, 378 - 393, 1969
5. BROOKE M.H. and ENGEL W.K., The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types 1. Adult male and female, Neurologie, 19, 221 - 333, 1969
6. BROOKE M.H. and KAISER K.K., Muscle fiber types: How many and what kind?, Arch Neurol 23, 369 - 379 (1970)
7. BULLARD H., On the interstitial granules and fat droplets of striated muscle, Am.J.Anat., 1912-13, 14, 1.
8. BUNDSCHU H.D., SUCHENWIRTH R. und ANSORGE R., Enzym-histologische Befunde an der Skelettmuskulatur des Menschen III. Das Muskelbild bei Polyneuritiden (Polyneuropathien) Klin.Wschr. 49, 148 - 155 (1971)
9. COLEMAN R.F., In the UCLA interdepartmental conference skeletal muscle. Basic and clinical aspects and illustrative new disease. Ann. intern. Med. 67, 614 - 650 (1967)
10. DENNY-BROWN D.E., The histological features of striped muscle in relation to its functional activity, Proc. Roy.Soc.London Series B., 1929, 104, 371.
11. DUBOWITZ V. and A.G. EVERSON PEARSE, A comparative histochemical study of oxydative enzyme and phosphorylase activity in skeletal muscle. Histochemie 2, 105 - 117 (1960)
12. DUBOWITZ V., Developing and Diseased Muscle, Spastics International Medical Publications in Ass. with William Heineman's Medical Books Ltd. 1968
13. ECCLES J.C., ECCLES R.M., LUNDBERG A., The action potentials of the alpha motor Neurons supplying fast and slow muscles. J. Physiol. (London) 142, 275 - 291 (1958)
14. EDSTRÖM L., Histochemical changes in upper motor lesions, parkinsonism and disuse. Differential effect on white and red muscle fibers., Experientia 24, 916 - 918 (1968)

15. EDSTRÖM L. and NYSTRÖM B., Histochemical Types and sizes of fibres in normal muscles, *Acta Neurol. Scandinav.* 45, 257 - 269 (1969)
16. ENGEL W.K., Muscle Target fibres, a newly recognized sign of denervation, *Nature*, 191, 389 - 390, 1961
17. ENGEL W.K. and BROOKE M.H., Neurologic diagnostic techniques, ed. by Fields, Charles C. Thomas, Publishers, Springfield, III. 1966
18. ENGEL W.K., BROOKE M.H. and NELSON P.G., Histochemical studies of denervated or tenotomized cat muscle. Illustrating difficulties in relating experimental animal conditions to human neuro-muscular diseases. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 138, 160 - 185 (1966)
19. ENGEL W.K., GOLD G.N., KARPATI G., Type I Fiber Hypertrophy and Central Nuclei, *Arch Neurol*, 18, 435 - 444, 1968
20. ENGEL W.K., Selektive and nonselective susceptibility of muscle fiber types, *Arch Neurol.* 22, 97 - 117 (1970)
21. ERBSLÖH F., Morphometry, importance and reliability with relation to clinical aspects of neuromuscular diseases, Zweites Internationales Symposium der Dtsch. Gesellschaft für Neurologie und der Neurolog. Universitätsklinik Gießen vom 9. bis 10. April 1973 in Gießen. Quantitative methods of investigations in the clinics of neuromuscular diseases
22. ERBSLÖH F., KUNZE K., RECKE B., *Excerpta med.* (Amst.), Intern. Congress Series No. 154, II. Congr. of Neurogenetics and Neuro-ophthalmology, Montreal 17. - 23. Sept. 1967
23. ERBSLÖH F., KUNZE K., RECKE B., ABEL M., Die myotrophische Lateralsklerose, *Dtsch. med. Wschr.* 93, 1131 - 1141 (1968)
24. HAASE G.R. and SHY G.M., Pathological changes in muscle biopsies from patients with peroneal muscular atrophy, *Brain* 83, IV (1960) Seite 631 - 637
25. HAUROWITZ F. and HARDIN R.Z., in the proteins, (H. Neurath and K. Bailey, ed.) New York, Academic Press, Inc. 154, 2, 323
26. HEENE R., Histologisch -histochemische Untersuchungen zur Typologie der Muskelveränderungen bei Atrophia musculorum spinalis pseudomyopathica (Wohlfart-Kugelberg-Welander) *Z.Neurol.* 198, 291 - 304 (1970)
27. HENNEMAN E., SOMJEN G., Carpenter D.O., Functional significance of cell size in spinal motoneurons, *J. Neurophysiol.* 28, 560 - 580 (1965)

28. HINES M., Nerve and muscle, *Quart. Rev. Biol.* 1927, 2, 149
29. KARPATI G. and ENGEL W.K., "Type Grouping" in skeletal muscles after experimental reinnervation, *Neurology* 18, 447 - 455 (1968)
30. KARPATI G. and ENGEL W.K., Histochemical investigation of fiber type ratios with the myofibrillar ATPase-reaction in normal and denervated skeletal muscles of the guinea pig, *Am. J. Anat.*, 122, 145 - 156 (1968)
31. KRÜGER P. and GÜNTHER P.G., Über den Zusammenhang zwischen funktionellem Verhalten und strukturellem Aufbau des innervierten und des denervierten Säugermuskels, *Z.Biol.* 1956 a, 109, 41
32. KRÜGER P. und GÜNTHER P.G., Das sarkoplasmatische retikulum in der quergestreiften Muskelfaser der Wirbeltiere und des Menschen, *Acta Anat.*, 1956 b, 28, 135
33. KÜHNE W., Über den Farbstoff der Muskeln, *Virchows Arch. Path. Anat.*, 1865, 33, 79
34. MCPHEDRAN A.M., WUERKER R.B., HENNEMAN E., Properties of motor units in an homogeneous red muscle (soleus) of the cat *H. Neurophysiol.* 28, 71 - 84 (1965)
35. MEADOWS J.C. and MARSDEN C.D., A distal from of chronic spinal muscular atrophy, *Neurology* 19, 53 - 58 (Jan. 1969)
36. NACHLAS M.M., WALKER D.G., SELIGMAN A.M., Histochemical method for the demonstration of DPN-diaphorase *J. biophys., biochem. Cytol.* 4, (1958), S. 29, 169.
37. NACHMIAS V.T., PADYKULA H.A., A histochemical study of normal and denervated red and white muscle of the rat *J. Biophysic and Cytol.*, 4, 47 - 54, 1958
38. NEEDHAM D.M., Red and white muscle, *Physiol. Rev.*, 1926, 6, 1
39. PADYKULA H.A., GAUTHIER G., Mophological and cytochemical characteristics of fiber types in normal mammalian skeletal muscle. In Milhorat A.T., *Exploraty concepts in muscular dystrophy and related disorders*, P. 117 - 128, Amsterdam *Exc. Med. Found.* 1967
40. PADYKULA H.A. and HERMAN E., The specificity of the histochemical method for adenosine triphosphatase, *J. Histochem. Cytochem.* 3, 170 - 183, 1955
41. PEARSE A.G.E., Histochemistry in the study of normal and diseased muscle. A review. *Intern. Congr. Muscl. Dis. Milan, Exc. Med. Found., Intern. Congr. Ser.* 186 (1969)
42. PONGRATZ D., MITTELBACH F., BRÜCK H.+J.: Über die Einsatzmöglichkeit des Leitz-Classimat in der Myometrie, *Leitz-Mitt.Wiss. und Techn. Bd.V, Nr.5*, 150 - 152, Wetzlar 1971

43. PRICE et.al., An improved biopsy technique for light and electron microscopic studies of human skeletal muscle. *Lab. Invest.* 14, 194 - 199 (1965)
44. RENIERS H., MARTIN L., JORIS C., Histochemical and quantitative analyses of muscle biopsies, *J. Neurol. Sci.* 10, 349 - 367 (1970)
45. RESNICK J.S., and ENGEL W.K., "Target fibers - structural and cytochemical characteristics and their relationship to neurogenic muscle disease and fiber types" in Milhorat, A.T. (ed.), *Exploratory Concepts in muscular dystrophy and related disorders*, New York, Excerpta Medica Foundation, 1967 pp. 255 - 266
46. ROMANUL F.C.A., van der MEULEN J.P., Reversal of the enzyme profiles of muscle fibres in fast and slow muscles by cross-innervation, *Nature (Lond.)* 212, 1369 (1966)
47. ROMANUL F.C.A. and van der MEULEN J.P., Slow and fast muscles after cross-innervation, *Arch. Neurol.* 17, 387 - 402 (act. 1967)
48. SUCHENWIRTH R. und BUNDSCHU H., Enzymhistologische Befunde an der Skelettmuskulatur des Menschen, I. Methoden und Ergebnisse bei Normalpersonen. *Klin. Wschr.* 48, 1096 - 1101, 1970
49. WOHLFART G. and SWANK R., Pathology of amyotrophic lateral sclerosis, fibre analysis of the ventral roots and pyramidal tracts of the spinal cord. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* 46, 783 - 799 (1941)
50. WUERKER R.B., McPHEDRAN A.M., HENNEMAN E., Properties of motor units in a heterogeneous pale muscle (M. gastrocnemius) of the cat. *J. Neurophysiol.* 28, 85 - 99 (1965)

Herrn Dr. med. D. Pongratz, II. Medizinische Universitätsklinik München, bin ich zu großem Dank verpflichtet, da er mir das Thema überließ, die Präparate zur Verfügung stellte und die Fälle auswählte. Herrn Bestler und Frl. Haag danke ich für die Durchführung der Zeichnungen bzw. die Anfertigung der Fotografien.

Lebenslauf

Am 20. Febr. 1943 wurde ich, Matthias Pickart, als zweites von drei Kindern der Eheleute Franz Pickart und Sophie geb. Wollseifen in Lendersdorf, Kreis Düren geboren. Von 1949 bis 1957 besuchte ich die Volksschule in Lendersdorf, von 1957 bis 1963 das Pius-Gymnasium in Aachen. Dort bestand ich am 11. Febr. 1963 die Reifeprüfung.

Vom SS 1963 bis zum WS 1966/67 studierte ich in Bonn und München katholische Theologie. Anschließend studierte ich an der Universität München Humanmedizin. An dieser Universität legt ich am 20. Dezember 1972 das medizinische Staatsexamen mit der Note "sehr gut" ab.

Vom Januar bis Juni 1973 war ich als Medizinalassistent an der II. Medizinischen Universitätsklinik München tätig, vom Juli bis September 1973 an der II. Frauenklinik der Universität München.

Seit Oktober 1973 arbeite ich als Medizinalassistent auf der Chirurgischen Abteilung des Städt. Krankenhauses München-Harlaching.

Am 16. Mai 1969 heiratete ich meine Frau Edeltraud geb. Hummel aus München; wir haben eine Tochter, die am 18. Juni 1972 geboren wurde.

